

A propos d'un

ESSAI DE PROPHYLAXIE COMPARÉE DU PALUDISME

PAR LA QUININE ET LA PREMALINE

EFFECTUÉ

DANS L'ARRONDISSEMENT MARITIME DE BIZERTE
EN 1940

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE JEUDI 4 DÉCEMBRE 1941

PAR

MICHEL-JEAN SOMMER

Médecin auxiliaire de la Marine

Ancien externe des hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

Lauréat de la Faculté de médecine de Montpellier

Né le 1^{er} septembre 1916 à Indret Basse-Indre (Loire-Inf^{re})

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. JANBON, Professeur, *Président.*

CARRIEU, professeur.

HARANT, agrégé.

BERT, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1941

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie comparée du paludisme par la quinine et la prémaline effectué dans l'arrondissement maritime de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Déhan, 1941, in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. *Montpellier, 1941, n° 4*)

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie comparée du paludisme par la quinine et la prémaline effectué dans l'arrondissement maritime de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Déhan, 1941, in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. *Montpellier, 1941, n° 4*)

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie comparée du paludisme par la quinine et la prémaline effectué dans l'arrondissement maritime de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Déhan, 1941, in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. *Montpellier, 1941, n° 4*)

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie comparée du paludisme par la quinine et la prémaline effectué dans l'arrondissement maritime de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Déhan, 1941, in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. *Montpellier, 1941, n° 4*)

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie
comparée du paludisme par la quinine
et la prémaline effectués dans l'auto-
dissémination malariale de Bizerte.

Montpellier, impr. Charles Débat, 1941.

in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. Montpellier, 1941, n° 4)

SOMMER (Michel-Jean).

A propos d'un essai de prophylaxie
comparée du paludisme par la quinine
et la prémaline effectués dans l'auto-
dissémination malariale de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Débat, 1941.

in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. Montpellier, 1941, n° 4)

Digitized by the Internet Archive

in 2026

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie
comparée du paludisme par la quinine
et la prémaline effectués dans l'auto-
dissémination malariale de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Débat, 1941.

in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. Montpellier, 1941, n° 4)

SOMMER (Michel-Jean). —

A propos d'un essai de prophylaxie
comparée du paludisme par la quinine
et la prémaline effectués dans l'auto-
dissémination malariale de Bizerte. —

Montpellier, impr. Charles Débat, 1941.

in-8°, 92 pp.

(Thèse méd. Montpellier, 1941, n° 4)

A PROPOS D'UN ESSAI DE PROPHYLAXIE COMPARÉE
DU PALUDISME PAR LA QUININE ET LA PRÉMALINE

EFFECTUÉ DANS L'ARRONDISSEMENT MARITIME DE BIZERTE

EN 1940

À propos d'un
ESSAI DE PROPHYLAXIE COMPARÉE
DU PALUDISME

PAR LA QUININE ET LA PREMALINE
EFFECTUÉ
DANS L'ARRONDISSEMENT MARITIME DE BIZERTE
EN 1940

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE JEUDI 4 DÉCEMBRE 1941

PAR

MICHEL-JEAN SOMMER

Médecin auxiliaire de la Marine

Ancien externe des hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

Lauréat de la Faculté de médecine de Montpellier

Né le 1^{er} septembre 1916 à Indret Basse-Indre (Loire-Inf^{re})

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. JANBON, Professeur, *Président.*

CARRIEU professeur.

HARANT, agrégé.

BERT, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1941

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie...	L. HEDON.
Chimie biologique médicale et Toxicologie...	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.	BAUMEL.
Microbiologie.....	N.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et Matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatalogie...	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL J.
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	RIMBAUD.
Clinique chirurgicale.....	GIRAUD.
Clinique obstétricale.....	MASSABUAU, <i>assesseur.</i>
Clinique des maladies ment. et nerv.....	RICHE.
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge...	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clinique chirurg. infantile et orthopédie...	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires...	MARGAROT.
Clinique gynécologique.....	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-laryng.-maxillo-faciale.	LAPEYRE.
Radiologie (Ch. de c.).....	DEJEAN.
Anatomie (Ch. de c.).....	TERRACOL.
Histologie (Ch. de c.).....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale (ch. de c.).....	LAUX.
	GRANEL.
	AIMES.

Honorariat

RODET, TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés de Cours complémentaires

Histoire Naturelle médicale.....	MM. HARANT, agr.
Clinique propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON, prof.
Clinique de la tuberculose.....	VIDAL, prof.
Chirurgie expérimentale.....	GUIBAL, agr.
Pathologie externe.....	MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire.....	ROUX, agr.
Accouchements.....	CADERAS DE KERLAU.
Stomatologie.....	FERRIER, (Ch. de c.).

Agrégés en Exercice

Médecine ...	MM. P. RIMBAUD. BOUCOMONT, BERT.	Chirurgie.	MM. MOURGUE-MOLINES ROUX, GUIBAL.
Urologie.....	TRUC.	Bactériologie.	CARRERE.
		Chimie.....	MONNIER.
		Accouchement	CADERAS de KERLAU.
		Hist. nat. méd. et parasitol.	HARANT.

Examineurs de la Thèse

MM. JANBON, <i>professeur, président.</i>	HARANT, <i>agrégt.</i>
CARRIEU, <i>professeur</i>	BERT, <i>agrégt.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE - A MA MÈRE

Faible témoignage de mon
immense affection.

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

M.-J. S.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

AU DOCTEUR J. BOUISSOU (in memoriam)

M.-J. S.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL PLAZY

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL BERGE

Nous sommes heureux de lui
exprimer ici notre profonde
gratitude pour l'aide qu'il
nous a apportée dans la réa-
lisation de ce travail et la
bienveillance qu'il nous a
toujours témoignée.

M.-J. S.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL SOLCARD

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ

DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE MILITAIRE

CROIX DE GUERRE

M.-J. S

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

CROIX DE GUERRE

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. En témoignage de notre
respectueuse admiration et en
remerciement de la bienveil-
lance qu'il nous a toujours
accordée.

A MES JUGES

M.-J. S.

A propos d'un essai de prophylaxie comparée du Paludisme par la Quinine et la Prémaline effectué dans l'arrondissement maritime de Bizerte en 1940

INTRODUCTION

« Il n'est que deux conquérants louables : l'éducateur et le médecin. Leur action est la seule raison, la seule excuse de l'emprise des peuples puissants sur les plus faibles. Le reste est enrichissement, augmentation de puissance, orgueil, sport et crimes, en attendant le juste retour de tout attentat aux lois naturelles : la rivalité des autres nations de proie, le dépeuplement, donc la ruine des régions conquises, la haine, la révolte et l'extension aux vainqueurs des maladies du vaincu. »

Charles NICOLLE (*Destin des maladies infectieuses*).

Si l'emploi généralisé de certains médicaments a prématurément dissipé les grands espoirs qu'avait fait naître leur introduction dans l'arsenal thérapeutique et prophylactique, la quinine a, par contre, remarquablement résisté à la double épreuve du temps et de l'espace : après plus d'un siècle, elle demeure encore aujourd'hui l'agent le plus universellement utilisé dans la lutte contre le paludisme.

Toutefois, si sa valeur curative reste incontestée, il est actuellement admis, par la plupart des malariologues, que, du point de vue prophylactique, son action soulève deux objections :

— l'une, d'ordre économique, la quinine se prêtant mal, du fait de son prix très élevé, à l'organisation de campagnes portant sur de vastes étendues de territoire et devant se poursuivre pendant des périodes prolongées ;

— l'autre, d'ordre biologique, la quinine étant sans effet sur les formes sexuées des agents pathogènes (en particulier *Plasmodium falciparum*), et ne pouvant, par suite, arrêter ou simplement freiner le cycle évolutif de leurs gamètes, auteurs responsables de l'endémie paludéenne.

Les produits synthétiques doués de propriétés électives, mis au point il y a une dizaine d'années par l'école chimique allemande et, presque simultanément, par l'école française, visent à pallier à ces deux inconvénients.

Ils peuvent s'obtenir industriellement, à un prix de revient relativement bas à partir des éléments simples (H - O - N - C) répandus à profusion dans la nature.

D'autre part, leur expérimentation a montré que certains de ces composés sont doués de propriétés gamétocides, actives contre les formes sexuées des parasites et efficaces pour arrêter l'évolution de ceux-ci chez le moustique vecteur.

Il semblait donc tout indiqué de transposer sur le plan pratique ces résultats de laboratoire, et de tenter l'instauration d'une méthode nouvelle de chimioprophylaxie du paludisme, permettant non seulement de protéger l'homme sain, mais encore de rendre inoffensif le paludéen, réservoir de virus.

C'est pourquoi, depuis 1930 environ, nous pouvons assister dans toutes les régions du globe où sévit le paludisme, à une véritable floraison d'essais prophy-

lactiques comparatifs, mettant en jeu la quinine et les synthétiques, et se proposant de mettre en lumière leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.

On doit constater qu'ils ont été le plus souvent conduits sans unité de vue et sans coordination entre les grandes administrations sanitaires intéressées. Seules, ou à peu près parmi les expériences à grande échelle, celles effectuées sous les auspices de la Commission du paludisme de la S. D. N. dans cinq pays différents ont été poursuivies suivant un programme d'ensemble.

Ayant servi en Tunisie comme médecin auxiliaire de la Marine durant la guerre, nous avons pu suivre nous-même l'évolution d'une épidémie de paludisme dans la région maritime de Bizerte et participer aux moyens mis en œuvre pour protéger les effectifs. Entre autres mesures, il fut décidé de soumettre les postes les plus exposés à une prophylaxie médicamenteuse par la quinine d'une part, par les synthétiques (prémaline) d'autre part et de confronter les résultats obtenus par ces deux méthodes. C'est cet essai que nous rapportons ici. Malheureusement, et nous tenons immédiatement à insister sur ce point, cette expérimentation méthodique dont le terme avait été fixé à fin novembre 1940, fut interrompue en juillet par la brusque démobilisation. Bien que cette circonstance diminue évidemment la valeur de nos résultats, nous avons pu cependant retirer de la mise en pratique de cette prophylaxie comparée certains renseignements.

Elle a été continuée en 1941 dans des conditions identiques ; elle se poursuit encore à l'heure où nous rédigeons notre thèse.

Il serait donc prématuré de l'inclure dans un exposé d'ensemble. Néanmoins nous ferons état des observa-

tions déjà recueillies au cours des trois premiers trimestres par M. le médecin principal de la Marine, M. BERGE, qui a bien voulu nous en communiquer l'essentiel : elles complètent les nôtres et semblent bien en confirmer les conclusions.

De plus, à l'occasion de cette campagne particulière, nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de rapporter et d'analyser les résultats obtenus d'autre part ces dernières années, et de donner un aperçu de la façon dont on pouvait envisager la prophylaxie médicale.

Dans tous les pays palustres, la lutte contre le fléau s'est organisée ou s'est développée à la faveur d'un énorme labeur fourni par les malariologues. Des techniciens de formation et de discipline très différentes luttent coude à coude, chacun avec ses méthodes et suivant ses conceptions. Il en résulte une masse de matériaux parfois assez hétérogène, mais tellement considérable qu'il devient fort difficile d'en faire un inventaire complet.

Nous avons tenté de rassembler quelques éléments singulièrement épars dans une littérature particulièrement abondante. Nous espérons avoir apporté ainsi notre très modeste contribution à une œuvre dont on conçoit sans peine l'importance, si l'on songe que le paludisme représente un véritable fléau social et économique dans certains pays et en particulier dans la plupart de nos colonies. En 1933 une statistique publiée par la S. D. N. évaluait à environ 693 millions, donc plus d'un tiers des habitants de la planète, le nombre des cas de paludisme dans l'univers.

Notre plan sera le suivant :

Nous étudierons d'abord brièvement les principaux

médicaments utilisés dans la prophylaxie du paludisme (propriétés, mode d'action, posologie, toxicité, économie).

Nous exposerons ensuite l'expérience effectuée dans la région maritime de Bizerte, les conditions épidémiologiques dans lesquelles elle a été réalisée et les résultats obtenus.

Dans un troisième chapitre, nous rappellerons et nous analyserons les résultats récents de prophylaxie antipaludique collective obtenus par la quinine et par les médicaments synthétiques.

Avant de clore cette introduction, qu'il nous soit permis d'exprimer notre profonde et respectueuse gratitude à M. le médecin principal de la Marine BERGE : nous lui devons l'idée de cette thèse dont nombre des matériaux sont puisés dans le riche fonds d'une expérience personnelle, mise libéralement à notre disposition ; il nous eût été difficile de mener notre travail à bonne fin sans le secours constant de ses conseils éclairés et bienveillants.

CHAPITRE PREMIER

LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LA PROPHYLAXIE DU PALUDISME

En matière de prophylaxie anti-paludéenne, l'apparition des composés synthétiques a ouvert l'ère des « remplaçants de la quinine ». Son point de départ remonte aux travaux des frères SERGENT sur le traitement du paludisme des oiseaux par le bleu de méthylène, et aux premiers essais de synthèse de la quinine par PERKINS.

A l'heure actuelle, les agents prophylactiques concurremment mis en œuvre se rangent dans deux catégories bien tranchées :

D'un côté, la quininé ;

De l'autre, les médicaments synthétiques dérivés :
soit de la Quinoléine, soit de l'Acridine.

A ces deux groupes on peut en adjoindre un troisième constitué par une série de préparations associant la quinine et les synthétiques ou les synthétiques entre eux.

Avant d'entreprendre l'étude particulière de chacun des produits pratiquement utilisés, nous tenons à préciser une réserve liminaire : on sait en effet que la prophylaxie doit s'efforcer non seulement d'empêcher les infestations nouvelles, mais aussi de rétablir l'état sani-

taire des populations ravagées par le paludisme, en soignant le paludéen, en le guérissant et en supprimant les rechutes.

Cependant nous n'envisagerons ici les médicaments que du point de vue prophylactique pur. Nous laisserons donc de côté les questions concernant la thérapeutique des accès et la prévention des rechutes, encore qu'elles participent évidemment à la prophylaxie en général, mais le sujet serait alors si vaste qu'il déborderait de loin le cadre limité que nous nous sommes tracé.

A. — LA QUININE

Principe actif de l'écorce de Quinquina, dont les remarquables effets anti-paludéens sont connus depuis 300 ans, la quinine a été isolée en 1820 par deux Français, PELLETIER et CAVENTOU. C'est à MAILLOT, Français également, que revient le mérite d'avoir généralisé son emploi pour le traitement de la maladie, et c'est un Allemand, Robert KOCH, qui fixa, le premier, les règles de la quininisation préventive.

Depuis, l'utilisation de cet alcaloïde s'est généralisée dans des proportions considérables.

Nous pouvons en juger facilement par quelques chiffres publiés en 1933 dans le *Bulletin de l'organisation d'hygiène de la S. D. N.* : « Les ventes d'écorce sur les marchés d'Europe ont triplé de 1881 à 1911 et, à l'heure actuelle, les achats annuels dans le monde atteignent, pour la quinine seule, environ 2.500.000 livres sterling. Au prix actuel, qui a presque triplé depuis 1892, cette somme correspond à l'achat d'une

quantité de quinine suffisante pour traiter efficacement environ 50.000.000 de paludéens » (1).

Prophylaxie causale et prophylaxie clinique.

Bien que la quinine préventive ait fait ses preuves et notamment au cours de la grande guerre à l'Armée d'Orient, une discussion se ravivait périodiquement jusqu'en ces dernières années entre partisans et adversaires de cette méthode.

Cela tenait, pour une grande part, à ce que l'on ne distinguait pas nettement la prophylaxie causale de la prophylaxie clinique.

La première vise à la destruction des sporozoïtes inoculés dans le sang, et là, l'échec de la quinine est admis par tous.

Par contre, elle se prête avec un incontestable succès à la prophylaxie clinique dont le but est, non pas d'arrêter la propagation endémique de l'infection, mais d'annihiler les manifestations cliniques du paludisme.

La grande majorité des auteurs est d'accord sur ce point.

WARRINGTON YORK et MACFIE ont montré en 1925 que la quinine à la dose de 2 grammes pendant huit

(1) Il convient de rapprocher ce chiffre de celui précédemment énoncé, emprunté à la statistique de 1933 de la S. D. N., évaluant à près de 700.000.000 le nombre total probable des impaludés du globe. On peut en déduire de suite que le taux actuel de la production de quinine dans le monde ne permet guère que le traitement de 1 paludéen sur 14, et encore n'est-il pas question de campagnes de prophylaxie étendues dans le temps et l'espace et qui absorberaient des tonnages beaucoup plus considérables de médicament pour être réellement efficaces ? On touche ainsi du doigt un des inconvénients majeurs de la quinine : la raréfaction de ses sources originelles.

jours ne pouvait prévenir le paludisme inoculé par les moustiques.

De nombreux auteurs anglais signalent que la quinine préventive n'empêche pas le développement des sporozoïtes chez l'hôte humain.

JAMES et ses collaborateurs, après avoir inoculé le paludisme à certains sujets, les traitent la veille et le jour même avec de la quinine. En aucun cas ils n'ont empêché l'éclosion de l'infection.

Il semble donc bien démontré que la quinine, administrée à un homme sain en vue de détruire les sporozoïtes inoculés dans son sang, s'est révélée complètement inefficace.

Par contre, la quinine préventive peut s'opposer à l'apparition des manifestations cliniques.

Pour Ed. et Et. SERGENT « la quinine préventive empêche certains des accidents graves de la phase aiguë. Si l'infection n'est pas totalement jugulée, elle est rendue latente d'emblée, prémunissant le sujet contre les réinoculations. C'est l'acclimatement sans risques. Tant qu'elle dure, la quininisation fait donc gagner du temps à la défense de l'organisme qui pourra, par ses propres moyens, assurer la guérison définitive... Les sujets quininisés n'ayant jamais que des infections atténuées ne sont pas d'aussi dangereux réservoirs de virus que les témoins non quininisés à l'infection sanguine intense. »

NOCHT déclare également que « ce genre de prophylaxie quininique appliquée de façon stricte a donné de bons résultats et peut être recommandée par exemple pour les ouvriers, les travailleurs agricoles, les soldats, qui, à certaines époques, doivent exécuter dans les régions malariques des travaux tels que construction de chemin de fer, moissons, opérations militaires. »

Cette opinion est celle de la plupart des malariologues. Cependant quelques auteurs, en particulier des Anglais, demeurent hostiles à l'emploi de la quinine.

Mais leurs nombreuses critiques ont été pour la plupart formulées à un moment où l'on ne faisait pas le départ entre la prophylaxie causale et la prophylaxie clinique, et, en fait, leurs conclusions ne font qu'aboutir au rejet de la quinine en tant qu'agent efficace de la prophylaxie causale, ce qui est bien admis par tous aujourd'hui.

Mode d'action et posologie.

La quinine agit sur les schizontes. Par contre son action parasiticide à l'endroit des gamètes est nulle ou très faible.

Qu'il s'agisse des formes asexuées ou sexuées de l'agent pathogène, son comportement est encore mal connu.

Pour MULHENS, NOCHT et d'autres auteurs, l'effet de la quinine est, en grande partie du moins, indirect, ce médicament intervenant surtout pour mobiliser et renforcer les moyens de défense propres de l'organisme.

Son élimination s'effectue à peu près exclusivement par voie rénale, en majeure partie dans les vingt-quatre heures qui suivent son absorption.

On peut s'assurer qu'elle est régulièrement prise au moyen du réactif de Tanret qui donne un précipité dans l'urine.

Le meilleur moyen, semble-t-il, d'utiliser la quinine pour la prophylaxie clinique, est de l'administrer à la dose de 0 gr. 40 par jour. Suivant les auteurs cette dose varie entre 0 gr. 20 et 0 gr. 40. Certains préco-

nisent 0 gr. 25 en temps habituel et 0 gr. 50 ou 0 gr. 75 dans certaines périodes.

Pour les enfants la dose préventive peut être de 0 gr. 05 par année d'âge. SERGENT donne 0 gr. 20 de 4 à 12 ans.

Dans ces cas on peut administrer le produit sous forme de dragées ou de chocolats.

Cette dose doit être prise pendant toute la période de l'année au cours de laquelle les infections se produisent et pendant au moins plusieurs mois après la dernière date possible d'infection.

Toxicité.

Dans l'ensemble, l'emploi de la quinine en prophylaxie ne provoque pas d'accidents.

On peut cependant être amené à se priver de ses services chez certains sujets qui, sous son influence, présentent soit des incidents, soit des accidents : simples malaises, bourdonnements d'oreille, cyanose de la face, asthénie, troubles visuels, hémoglobinurie.

Quelquefois on constate des accidents plus caractérisés : véritable anaphylaxie à la quinine.

Ainsi que NOCHT le signale : « la quinine peut, dans certaines circonstances, provoquer des hémorragies cutanées plus ou moins accusées, soit en cas d'idiosyncrasie, soit, à la suite de l'emploi chronique inopportun de doses élevées, soit encore en cas d'administration prolongée de faibles doses telles que celles utilisées par exemple pour la prophylaxie.

De semblables observations ont été faites sur des bateaux de la Marine de guerre allemande sur lesquels

une prophylaxie quininique prolongée était strictement appliquée. »

Cette toxicité ne constitue qu'une entrave bénigne à l'emploi de la quinine.

Il se heurte, par contre, à deux obstacles sérieux : l'un d'ordre économique, l'autre d'ordre médical.

Le premier réside dans le prix de revient très élevé de cette médication. Les arbres à quinquina sont relativement rares. 95 pour 100 de la quinine mondiale provient des Indes néerlandaises, qui, d'ailleurs, nous l'avons déjà souligné, ne seraient pas, et de très loin, capables de faire face à la consommation universelle, si tous les habitants des pays palustres faisaient un usage régulier de ce produit.

Jusqu'à présent, les essais tentés en vue d'acclimater des arbres à quinquina dans d'autres contrées n'ont pas donné des résultats encourageants.

Le deuxième inconvénient découle de l'action faible et incertaine de la quinine sur les formes sexuées des *Plasmodium*, et de son inefficacité totale à l'encontre du *Plasmodium falciparum*.

Or la présence de ce dernier conditionne la dissémination de l'endémie.

La quinine est donc pratiquement inopérante pour provoquer la diminution du réservoir de virus.

La quininisation préventive tend, cela n'est pas douteux à atténuer le parasitisme sanguin des porteurs de germes, mais elle ne peut les rendre inaptes à propager l'infection ; elle est impuissante à enrayer le cycle de transmission de celle-ci, du sujet impaludé au moustique inoculateur.

La faveur qui a accueilli l'apparition des médicaments synthétiques s'explique aisément par le fait qu'ils remé-

dient au double reproche de cherté et d'efficacité prophylactique incomplète articulé ci-dessus à l'encontre de la quinine.

B. — LES SYNTHÉTIQUES

Les composés pratiquement utilisés pour l'heure s'apparentent à deux groupes chimiques distincts, la différence de structure ayant pour conséquence une nette différenciation quant à l'électivité de leur action parasiticide :

Dérivés de la Quinoléine :

Plasmoquine (produit allemand) et son équivalent *Praequine* (produit français).

Plasmocide (produit russe).

Rhodoquine (produit français).

action essentiellement gaméticide.

Dérivés de l'Acridine :

Atébrine (produit allemand).

Quinacrine (produit français).

action essentiellement schizonticide.

Malgré leurs filiations divergentes, ces corps présentent, soit entre eux, soit avec la quinine, des signes de parenté :

« La Praequine contient le même noyau que la quinine, mais avec une fonction basique différente. Praequine et quinacrine ont le même composant basique, mais possèdent : le premier un noyau quinoléique, le second un noyau acridique. Il est intéressant de constater que cette substitution a complètement changé le tro-

pisme thérapeutique de ces deux produits, la plasmoquine ou praequine étant essentiellement gaméticide, la quinacrine ou alébrine surtout schizonticide. » (FARINAUD).

1. Dérivés de la Quinoléine

a) *Plasmoquine ou praequine.*

La plasmoquine a été découverte en Allemagne en 1925 par SCHULEMANN, SCHIONHOFER et WINGLER.

La praequine est un composé français analogue découvert un peu plus tard.

C'est une base très altérable à la lumière et à l'air. Son sel, utilisé pour l'administration par voie bucale, est une poudre jaune clair, insipide, soluble dans l'alcool, mais pratiquement insoluble dans l'eau. Elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 0,01 centigramme.

Ce composé possède deux propriétés remarquables :

1^o *Une action gaméticide.* — En effet, alors que la quinine agit peu ou pas sur les gamètes, la praequine détruit ceux des différents *plasmodium* et, en particulier, ceux du *plasmodium falciparum*. Ce pouvoir gaméticide a été établi de façon indiscutable par de nombreux expérimentateurs, parmi lesquels il convient de citer surtout les noms de MULHENS, ROEHL, KINGSBURY et RUSSEL AMIES.

2^o *Une action antisorogonique.* — BARBER, KOMP et NEWMANN montrèrent en 1927 « qu'une seule dose très minime de praequine suffit, même sans détruire les parasites dans le corps de l'homme, même sans provo-

quer une altération morphologique visible de ces parasites, à empêcher pendant plusieurs jours les gamètes de poursuivre leur cycle évolutif, lorsque ces gamètes ont été absorbés par un anophèle ».

Ces expériences furent confirmées par la suite, MISSIROLI et MOSNA ajoutant même que cette action antisporigonique pouvait persister au moins pendant sept jours.

Au regard de ces avantages, la praequine présente des inconvénients sérieux :

C'est, en premier lieu, sa toxicité. Des doses élevées, ou l'administration prolongée ininterrompue de doses assez fortes, sont susceptibles de déterminer certains troubles. On a mentionné surtout de la cyanose, des gastralgies, des vertiges, des nausées et des vomissements.

Il convient toutefois de remarquer que ces accidents, et plus particulièrement la cyanose, ont été signalés avec plus de fréquence au début des applications prophylactiques de la praequine, c'est-à-dire à un moment où la posologie n'en était pas encore bien réglée et où l'on prescrivait des doses trop fortes ou trop prolongées. Il n'en reste pas moins que cette toxicité a considérablement freiné l'emploi généralisé de ce composé.

Son deuxième inconvénient réside dans son peu d'action sur les formes sexuées (schizontes) des *Plasmodium*. Elle agit modérément sur les schizontes du *Plasmodium vivax* et *malariae*, mais elle est de nul effet sur ceux du *Plasmodium falciparum*.

Comme le conclut MULHENS, « dans son action contre les schizontes de la tierce maligne, la plasmoquine est bien moins efficace que la quinine ».

Par contre, en raison de son activité particulière

sur les gamètes, la praequine a ouvert un champ nouveau à la prophylaxie du paludisme, en permettant de s'attaquer à une phase différente du cycle évolutif : la phase homme malade-anophèle. Privant le malade de ses gamètes ou rendant ceux-ci incapables de poursuivre leur évolution chez l'anophèle, elle diminue par là même les risques d'infection par le « véhicule » moustique.

Certains expérimentateurs, et notamment JAMES, avaient essayé d'employer la praequine seule pour prévenir l'infection malarienne chez l'homme sain, tendant ainsi à instituer une véritable prophylaxie causale. On a pu parfois y parvenir, mais les doses nécessaires étaient trop fortes, et JAMES lui-même concluait que la dose prophylactique est trop rapprochée de la dose toxique.

La praequine interviendra donc en prophylaxie pour diminuer les sources d'infection du moustique, mais non pour prévenir les manifestations cliniques du paludisme chez l'homme sain.

Pour réaliser une prophylaxie complète, impraticable avec la praequine seule, il faut donc substituer à ce corps des associations médicamenteuses.

Seule ou en association avec d'autres substances, sa posologie est d'ailleurs délicate à fixer :

En général, la dose journalière fixe est de 0 gr. 03 pour les adultes ; 0 gr. 02 pour les enfants de 4 à 10 ans, et de 0 gr. 01 au-dessous de 4 ans. Le rythme de distribution est variable suivant les conditions géographiques et le degré d'infection ; en moyenne, hebdomadaire ou décadaire.

Malgré ses imperfections, cette préparation conservera toujours son intérêt, non seulement parce qu'elle a été

le premier remède antipaludique efficace préparé synthétiquement d'une façon industrielle, mais aussi parce que l'observation de ses effets sur les parasites du paludisme a entraîné une révolution dans les notions et les buts de la chimiothérapie de ce fléau universel.

b) *Rhodoquine ou 710 F.*

Découverte en 1931 par FOURNEAU, la rhodoquine est un corps voisin de la plasmoquine dont elle ne diffère que par une chaîne de carbones plus courte.

C'est une poudre jaune, soluble dans l'eau, et qui, pour la prophylaxie, est présentée en comprimés dosés à 0 gr. 01.

Ce corps a été étudié expérimentalement sur le paludisme des oiseaux, et l'on a constaté qu'il présentait la même activité thérapeutique que les composés du type praequine. Leurs usages sont les mêmes. Leur activité se manifeste aux mêmes doses.

Par contre leur toxicité s'exerce dans des directions divergentes. La rhodoquine, en effet, ne provoque jamais de cyanose. Son intolérance se révèle sous forme de troubles nerveux (vertiges, parésies, diplopies) que la praequine ne provoque pas.

Leurs doses toxiques sont sensiblement analogues. Cette toxicité, d'ailleurs, « peut varier considérablement d'un pays à l'autre ou d'une race à l'autre. C'est ainsi qu'en Indochine les indigènes supportent des quantités doubles ou triples de celles tolérées en Afrique du Nord ».

Essayant d'analyser ce phénomène, DECOURT poursuit en déclarant que cette différence paraît liée à l'état hygrométrique et que l'humidité élevée de l'Indochine

pourrait permettre d'expliquer la plus grande tolérance dans ce pays.

Praequine et rhodoquine exercent donc leur toxicité sur des systèmes différents. Nous verrons qu'on a essayé de tirer parti de ces « électivités toxiques » en associant ces deux corps sous forme de Rodopréquine.

Rhodoquine ou rodoprequine ne sont pratiquement jamais utilisées seules, mais en association avec des corps schizonticides.

A côté de la rhodoquine on peut signaler le 574 F., le 915 F., le 664 F., qui ont également été expérimentés, mais ne sont plus utilisés à l'heure actuelle.

Il en est de même de la Diméplasmine, autre dérivé quinoléique, et qui est rapidement tombé dans l'oubli.

c) *Plasmocide* (produit russe).

C'est un poudre de couleur jaune brun, insoluble dans l'eau et dépourvue de goût. Elle est utilisée sous forme de comprimés dosés à 0 gr. 03.

Sa composition chimique serait à peu près identique à celle de la rhodoquine. Cependant, pour PETER, DE LEVERKUSEN, « la plasmocide est, au point de vue chimique, un produit tout à fait différent, possédant une toxicologie et une pharmacologie propres ».

Ce médicament agit sensiblement comme la praequine, et les Russes l'ont expérimenté en grand, aux mêmes fins, sur le terrain. D'après leurs auteurs, il ne provoquerait pas de phénomènes toxiques graves.

2. Dérivés de l'Acridine

Atébrine ou Quinacrine.

En 1930, les chimistes allemands MIETZCH et MAUSS préparèrent par synthèse dans les laboratoires de l'« I. G. Farbenindustrie », à Eberfeld, un produit dénommé d'abord « Erion », puis « Atebrine ».

C'est une substance cristalline, de coloration jaune, habituellement vendue en comprimés dosés à 0 gr. 10.

FOURNEAU et les savants français de son école ont réussi à reproduire l'atébrine qu'ils ont lancée dans le commerce d'abord sous le nom de 866 R. P., puis sous celui de « Quinacrine ».

En U. R. S. S. a été mise au point une substance dénommée « Acricrine », dont la formule, d'après les chimistes russes, est la même que celle de l'atébrine.

Les trois termes « Atébrine, Quinacrine et Acricrine » peuvent donc être tenus pour synonymes.

L'action de ces composés est comparable à celle de la quinine. Les recherches de laboratoire sur le paludisme des oiseaux et les essais cliniques effectués sur les paralytiques généraux artificiellement impaludés ont démontré l'action essentiellement schizonticide de la quinacrine.

D'autre part, celle-ci semble susceptible de rendre l'organisme réfractaire aux atteintes de l'hématozoaire.

En 1933, KIKUTHI et GIOVANNOLA, utilisant concurremment quinine, plasmoquine et atébrine, dans la lutte contre le paludisme aviaire, ont constaté que seule

parmi ces trois médicaments, l'atébrine possédait la faculté de prolonger dans des proportions notables la durée d'incubation.

De son côté, appliquant la quinacrine à des essais prophylactiques sur des paralytiques généraux, JAMES a réussi à empêcher chez une partie des malades l'éclosion de l'infection et à augmenter, chez une autre fraction, la durée d'incubation, au point de retarder de plusieurs mois l'apparition des signes cliniques.

De cette somme d'observations, il résulte que la prolifération des parasites dans le sang est suspendue tant que persiste l'effet de la quinacrine, et qu'il y a même des cas où les porteurs de parasites se voient complètement débarrassés de leurs plasmodies.

Selon DECOURT, la quinacrine aurait une « action dysgonique qui créerait un état réfractaire, en suspendant la fonction de reproduction sexuée et asexuée des hématozoaires pendant trois semaines environ. Cette action répondant à une dose optimum et diminuant ensuite progressivement, nécessite l'emploi d'une dose journalière fixe et d'un rythme de distribution variable suivant les circonstances ».

Contrairement à ce qui se passe pour la quinine, l'élimination de la quinacrine est très lente. Les travaux de TROPP et WEISE paraissent démontrer que ce corps n'est que partiellement excrété par voie urinaire et qu'une proportion considérable du médicament est assimilée, puis, à la longue, transformée et détruite dans l'organisme, qui par conséquent n'en élimine que tardivement les déchets.

FOY, KONDI et PERISTERIS pensent qu'il y aurait une certaine accumulation dans les cellules du foie et de la rate.

Pour НЕЧТ, la quinacrine, s'éliminant par la bile, est partiellement réabsorbée : il se produit un cycle interne qui permet à la quinacrine, contrairement à la quinine, de persister plusieurs jours dans l'organisme avant de s'éliminer complètement.

Ces conclusions ont, dans la pratique des applications prophylactiques de la quinacrine, une portée intéressante : elles démontrent l'inutilité d'une administration quotidienne de ce médicament.

Les doses prophylactiques sont variables. L'administration de deux fois 0 gr. 20 en deux jours non consécutifs de la semaine semble une bonne méthode. Ainsi que le déclare DECOURT, il faut employer une dose journalière fixe et faire varier le rythme de distribution suivant les circonstances. « La fréquence de la distribution varie entre les deux extrêmes, d'un rythme tri-hebdomadaire à un rythme bi-mensuel ». La dose optimale en vingt-quatre heures est de :

0 gr. 05 au-dessous de 1 an ;

0 gr. 10 de 1 à 3 ans ;

0 gr. 15 de 3 à 6 ans ;

0 gr. 20 de 6 à 9 ans ;

0 gr. 25 de 9 à 12 ans ;

0 gr. 30 au-dessus de 12 ans.

La quinacrine est relativement peu toxique. Comme effet secondaire le plus frappant, il convient de mentionner la pigmentation jaunâtre des téguments. Il s'agit d'un emmagasinage de colorant acridinique jaune au niveau de la peau. La quinacrine ne donne pas de sensibilisation à l'égard des radiations lumineuses telle qu'on peut l'observer avec les autres préparations acridiniques.

On n'a jamais constaté de phénomènes de photosensibilisation.

Les douleurs gastriques et les coliques ne s'observent que rarement. En règle générale, la préparation est bien tolérée par le tractus gastro-intestinal. De plus, ayant constaté qu'en Indochine les indigènes ne présentaient jamais de troubles de ce genre, on a été induit à relier cette tolérance remarquable au mode alimentaire de ces populations. Il est caractérisé par l'abondance des féculents ; or, ceux-ci fixent la quinacrine, qui serait ainsi absorbée un peu plus lentement.

Il y a donc lieu de préconiser un menu à base de féculents le jour de la prise du médicament ; on évitera par contre l'administration de quinacrine le matin à jeûn, car elle prédispose aux troubles gastro-intestinaux.

Contrairement à la quinine, la quinacrine ne déclenche pas d'accès de fièvre bilieuse hémoglobino-urique.

Enfin, aux doses suprathérapeutiques, qui par conséquent n'intéressent pas la prophylaxie, la quinacrine peut donner des phénomènes de psychose passagère.

Ainsi, ce médicament est dans l'ensemble bien toléré et son emploi en prophylaxie n'occasionne que rarement des troubles importants.

En résumé, la quinacrine a une action comparable à celle de la quinine. Son efficacité schizonticide est aussi puissante et, de plus, elle possède une action antischizontogonique beaucoup plus marquée. Par contre, elle est inerte à l'endroit des formes sexuées du *Plasmodium falciparum*. A cet inconvénient s'ajoute accessoirement celui de la teinte jaune qu'elle confère parfois aux téguments.

Pouvant être utilisée seule ou en association avec une substance gaméticide, la quinacrine constitue le

médicament de base de toute prophylaxie par les produits synthétiques.

C. — ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Quinoplasmine ou Quinopraequine.

C'est MULHENS qui, le premier, a préconisé l'association de la plasmoquine avec la quinine. Le premier produit préparé dans ce sens est la « plasmoquine composée » qui contient (pour un comprimé) :

0 gr. 01 de plasmoquine ;

0 gr. 125 de quinine.

Dans l'expérimentation sur les différents plasmodium du paludisme, ce composé a donné de bons résultats, tant sur les formes sexuées que sur les formes asexuées.

Cependant on a été amené à reconnaître l'insuffisance de la proportion de quinine. Elle a été renforcée dans le produit dénommé « quinioplasmine ou quiniopraequine » renfermant (pour un comprimé) :

0 gr. 01 de plasmoquine ;

0 gr. 30 de quinine.

Il nous semble qu'à l'heure actuelle ce produit soit un peu délaissé en faveur d'autres préparations associant uniquement des synthétiques entre eux.

Quinacrine praequine-Quinacrine rhodoquine.

Cette association de deux synthétiques, l'un schizonticide, l'autre gaméticide, permet d'envisager une pro-

phylaxie mixte qui, tout en prévenant l'infection chez un sujet sain, s'attaque en même temps au réservoir de virus pour diminuer les risques d'infection du moustique. Il suffit pour cela d'administrer la préparation une ou deux fois par semaine ou une fois tous les 10 jours suivant les régions.

La dose journalière fixe reste celle que nous avons indiquée pour chacun des deux médicaments associés.

Comme l'écrit DECOURT, « la dose journalière fixe ne variant jamais, la prophylaxie est diminuée ou au contraire renforcée suivant les circonstances par les variations du rythme de distribution ».

Rodoprequine.

L'idée d'associer rhodoquine et praequine découle des études faites par DECOURT au sujet de leur toxicité. Cet auteur, en effet, a démontré expérimentalement que les « électivités toxiques » de ces deux associés portaient respectivement sur des systèmes embryologiques différents. La praequine est toxique pour le globule rouge et le myocarde, qui sont d'origine mésodermique, alors que la rhodoquine est toxique pour la cellule nerveuse, qui est d'origine ectodermique.

Supposant que ces toxicités devaient rester dissociées, au moins partiellement lorsqu'on les administre simultanément, DECOURT se livra au laboratoire à une série d'expériences sur des animaux et les compléta par de larges essais cliniques. Il aboutit à cette conclusion que l'association praequine-rhodoquine est nettement moins toxique que chacun des deux corps pris séparément, tout en conservant une activité égale.

La rodoprequine n'est cependant pas utilisée seule,

car toute prophylaxie faisant appel exclusivement à un gamétocide seul ne saurait avoir qu'une portée limitée. On l'emploie donc uniquement en association avec un schizonticide, en l'espèce la quinacrine, réalisant ainsi la prémaline.

Prémaline.

C'est un composé ternaire qui se présente sous forme de comprimés dosés de la façon suivante (pour un comprimé) :

0 gr. 10 de quinacrine ;
0 gr. 01 de rodoprequine.

La dose optima en vingt-quatre heures correspond à :

1/2 comprimé au-dessus de 1 an ;
1 comprimé de 1 à 3 ans ;
1 comprimé 1/2 de 3 à 6 ans ;
2 comprimés de 6 à 9 ans ;
2 comprimés 1/2 de 9 à 12 ans ;
3 comprimés au-dessus de 12 ans.

Pour un adulte la dose fixe journalière sera donc de 3 comprimés que l'on administrera un fois par semaine, une fois tous les 10 jours ou une fois tous les 15 jours, suivant les conditions épidémiologiques.

**

Cette revue rapide des principaux médicaments utilisés dans la lutte antipaludique nous permet de constater :

D'une part, qu'il n'existe pas à l'heure actuelle un seul corps capable de réaliser une prophylaxie causale,

c'est-à-dire de détruire les sporozoïtes introduits dans la circulation. Seuls les dérivés du groupe de la quinoléine, type praequine, pourraient, semble-t-il, remplir ce rôle, mais à des doses trop voisines de la dose toxique pour en autoriser l'emploi.

D'autre part, que ces médicaments sont capables de s'attaquer à deux points principaux du cycle parasitaire :

A l'entrée chez le malade en réalisant une prophylaxie clinique ;

A la sortie de l'hématozoaire hors du corps du sujet, soit en détruisant les gamètes, soit en les rendant incapables de poursuivre leur évolution chez l'anophèle.

La quinine distribuée quotidiennement, ou la quina-crine administrée deux fois par semaine, protègent préventivement l'individu sain contre les conséquences cliniques d'une inoculation éventuelle.

Cette « prophylaxie schizonticide » agit même, si une partie seulement de la population reçoit ces médicaments, et elle peut être utilisée seule, soit à titre individuel, soit à titre collectif.

Mais elle risque d'être débordée si les infestations deviennent trop nombreuses : cette conclusion quasi évidente est admise par la majorité des malariologues.

Les dérivés quinoléiques du groupe praequine peuvent servir de base à une prophylaxie gamétocide, grâce à leur action antisorogonique, et s'opposer à la diffusion de l'endémie en rendant non contagieux l'individu malade porteur de germes.

Mais pour être réellement effective, cette méthode devait être étendue à l'ensemble de toute une population, de façon à atteindre avec certitude tous les por-

teurs de gamètes sans exception. Cette condition est pratiquement irréalisable dans la plupart des cas.

D'où l'intérêt de la méthode imaginée et préconisée par DECOURT, qui associant dans une préparation unique les électivités parasitocides propres à chacun des deux groupes médicamenteux, combine harmonieusement les effets des deux prophylaxies particulières, assure une meilleure protection de la population traitée, rend inoffensif le porteur de germes, tout en prévenant les manifestations cliniques pour chaque individu risquant d'être impaludé, et procure enfin l'avantage appréciable d'un rythme de distribution médicamenteuse à beaucoup plus longue période.

On conçoit alors que de nombreux paludologues s'en soient constitués les protagonistes convaincus et que, dans l'état actuel des progrès de la chimioprophylaxie, la prémaline soit à leurs yeux le composé d'élection.

En Tunisie, en particulier, des résultats très intéressants avaient été obtenus grâce à elle par DUPoux et ses collaborateurs dans la région du Cap Bon.

C'est un des motifs qui ont déterminé le Service de santé de la Marine, à Bizerte, à utiliser à son tour la prémaline et à vérifier sa valeur prophylactique exacte comparée à celle classique de la quinine.

CHAPITRE II

EXPÉRIENCE DE PROPHYLAXIE COMPARÉE PAR LA QUININE ET LA PRÉMALINE DANS LA RÉGION MARITIME DE BIZERTE

Pour bien situer dans son cadre local l'expérimentation prophylactique à laquelle nous avons participé et qui constitue le fonds même de notre travail, il nous a semblé nécessaire de brosser à grands traits une esquisse de la géographie palustre de Bizerte.

Ce sujet a déjà été abordé par notre camarade LANGLOIS (*Thèse*, Montpellier 1940). Nous y avons fait de larges emprunts dont nous nous excusons auprès de lui comme auprès de nos juges.

1. Le paludisme dans la région de Bizerte

L'arrondissement de Bizerte est situé à l'extrémité orientale du Tell septentrional. Il occupe l'emplacement d'un ancien golfe comblé peu à peu par les alluvions amenées par les oueds et dont les lacs de Bizerte et de l'Achkel constituent les vestiges et les témoins. Ces deux vastes cuvettes, aux rives basses et marécageuses, vers

lesquelles confluent de nombreux oueds, s'étalent entre les plaines de Bizerte et de Mateur. Le lac de Bizerte constitue le centre de cette région. Disposées en majeure partie sur ses bords, les formations de la Marine dessinent une vaste ceinture qui côtoie également les rives du lac de l'Achkel.

De climat méditerranéen et abondamment arrosée, cette partie du Tell septentrional réunit des conditions favorables à l'éclosion et au développement du paludisme.

De tout temps, d'ailleurs, l'arrondissement de Bizerte a été un centre d'endémie palustre, mais en général de peu d'intensité. Sur ce fond d'endémicité viennent se greffer des épidémies plus ou moins étendues. On peut citer ainsi la bouffée épidémique, en 1929-1930, à laquelle toute la Tunisie participa. Depuis, les cas ont été peu nombreux, avec toutefois une certaine recrudescence en 1934.

Des archives du Service d'hygiène et de bactériologie de l'Hôpital maritime, nous extrayons les statistiques annuelles ci-dessous :

En 1929 :	349 cas de paludisme confirmé,		
1930 :	301	—	—
1931 :	166	—	—
1932 :	152	—	—
1933 :	169	—	—
1934 :	225	—	—
1935 :	101	—	—
1936 :	45	—	—
1937 :	60	—	—
1938 :	31	—	—

Fréquence maximum des cas à la fin de l'été, à l'automne, avec une reprise vers la fin du printemps.

a) *Les facteurs essentiels de l'endémie palustre.*

Anophèles, Hématozoaires et réservoir de virus constituent les trois facteurs essentiels, nécessaires à l'entretien du paludisme. Nous allons les définir pour la région qui nous occupe.

L'agent vecteur de l'hématozoaire est l'anophèle *maculipennis*, variété *labranchiae*. Ce moustique est à tendance nettement anthropophile. Il peut parcourir d'assez grandes distances (2 à 3 kilomètres, et même plus), surtout quand il est porté par le vent.

Les terrains bas constituent son habitat d'élection ; on le rencontre rarement sur les hauteurs. Il choisit de préférence, pour déposer ses œufs, les eaux claires, ensoleillées, avec végétation plus ou moins submergée, mais il peut adapter sa vie larvaire à des gîtes moins favorables.

Il se rencontre dans des eaux fortement salées (jusqu'à 35 grammes par litre) ce qui explique sa présence sur les bords du lac de l'Achkel. La ponte débute en mars pour se poursuivre jusqu'aux premiers froids.

Les gîtes larvaires permanents sont constitués par des oueds, des lacs, des marécages naturels, auxquels il faut ajouter de très nombreux gîtes occasionnels : les mares d'eau stagnante, résidus des pluies printanières et automnales. Il nous faut également, de ce point de vue, souligner l'importance des puits, et surtout des puits européens non couverts. En effet, le puits arabe, avec seaux de puisage, où l'eau est brassée constamment, reste à peu près indemne de larves.

D'après les chiffres recueillis par TAHAR GARALI, auxiliaire médical du Service de la santé publique en

Tunisie, le pourcentage des puits larvaires serait de 65 pour 100 pour les puits modernes avec pompe, contre seulement 17,6 pour 100 pour les puits archaïques indigènes.

Des prospections, faites en 1931, ont révélé la présence de larves d'anophèles maculipennis dans les puits de Ferryville, El Magoine, Tuidfa, Henchir Faroua et Sidi Ahmed sur la route de Bizerte.

On en a trouvé également aux environs de la Ferme Doyen et dans l'oued Koceine.

Le lac salé de l'Achkel en renferme tout au moins sur ses bords (BERGE et TAHAR GARALI, mars 1940). En pratique toute flaque d'eau stagnante devient gîte larvaire dès les premiers beaux jours.

Les trois formes plasmodiales du paludisme :

Plasmodium falciparum,

Plasmodium vivax,

Plasmodium malariae,

peuvent se rencontrer à des degrés divers. Les deux premiers sont, de loin, les plus fréquents. Le *plasmodium malariae* semble exceptionnel.

Quant au réservoir de virus, il est constitué par l'homme porteur de formes de résistance de l'hématozoaires, c'est-à-dire de gamètes. Les indigènes, et surtout les enfants, en alimentent presque intégralement le fonds.

Nous donnerons un peu plus loin les chiffres d'index splénique et plasmodique recueillis dans quelques douars indigènes en mars 1940.

D'ores et déjà nous pouvons dire qu'en maints endroits l'index splénique chez les enfants atteint et dépasse 50 pour 100 (voir carte).

b) *L'épidémie de 1939 dans le personnel de la Marine.*

En septembre 1939, la région maritime de Bizerte a été le théâtre d'une poussée épidémique violente. Pendant quatre mois, du 1^{er} septembre au 4 décembre, le laboratoire de bactériologie de la IV^{me} Région maritime a diagnostiqué 442 cas dont :

- 343 à *Plasmodium vivax* ;
- 98 à *Plasmodium falciparum* ;
- 1 à *Plasmodium malariae*.

Ces chiffres ont trait aux cas de paludisme confirmés par le laboratoire et sont certainement très en dessous de la réalité. La plupart des cas étaient des rechutes ou des réinfections.

Cependant on peut évaluer au minimum à 15 p. 100 les paludéens primaires, mobilisés arrivant de France, et n'ayant jamais séjourné dans des régions impaludées. On a pu observer à ce moment plusieurs accès pernicieux dont deux suivis de décès.

Les causes de cette épidémie, coïncidant avec la mobilisation, peuvent se résumer ainsi :

1^o Apport de virus provenant de très nombreux réservistes arrivant du Sud Tunisien et de l'Algérie, la plupart anciens paludéens.

2^o La moindre résistance physique d'individus transplantés brusquement d'une vie civile plus ou moins végétative à la vie militaire active, d'où apparition de rechutes chez les paludéens chroniques.

3^o Les pluies d'abondance exceptionnelle qui ont sévi dès le début de septembre (250 millimètres d'eau à

Bizerte pendant le mois de septembre) et qui ont provoqué la création de nombreux gîtes larvaires occasionnels.

4° Les très importants travaux de terrassements nécessités par la Défense nationale ayant entraîné la multiplication de nappes d'eau stagnantes consécutives aux pluies de l'automne.

c) Les raisons qui ont motivé un essai de prophylaxie par les synthétiques.

Les postes de D. C. A. disséminés sur le pourtour des lacs de Bizerte et d'Achkel eurent particulièrement à souffrir de cette épidémie paludéenne.

En raison de leur emplacement le plus souvent malsain dans des régions marécageuses, le pourcentage du personnel impaludé et partant indisponible fut considérable : il atteignit en certains endroits le chiffre de 80 p. 100 en automne 1939.

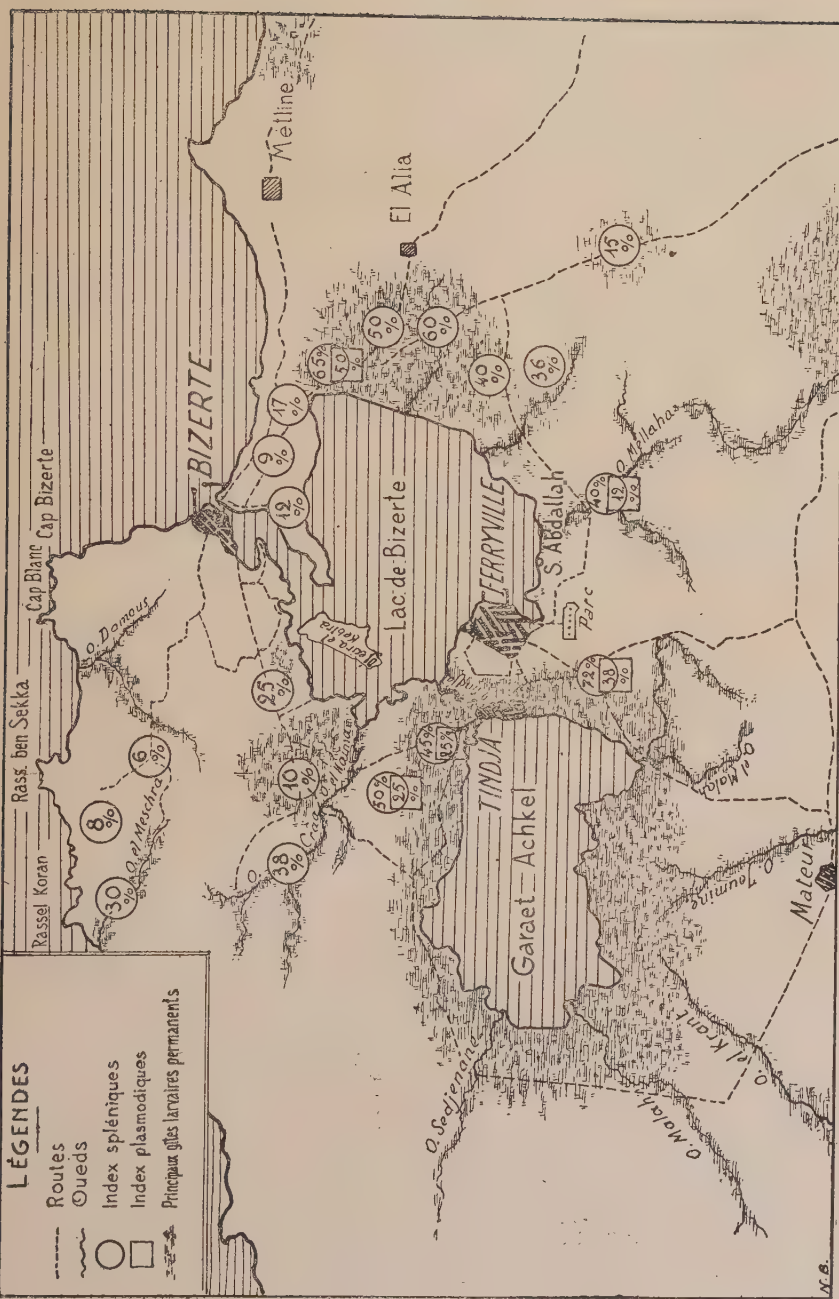
Le caractère de gravité était donc indéniable et c'est pour éviter le retour d'un tel état de choses à l'été et à l'automne suivants, que la lutte antimalarique fut engagée avec vigueur sous les triples espèces de prophylaxie médicamenteuse, de travaux d'assainissement et de combat direct contre le moustique adulte.

Nous n'insisterons pas sur ces deux derniers aspects de la campagne : ils ne rentrent pas dans le cadre de notre sujet.

Toutes ces mesures furent appliquées du mieux possible, mais il convient de signaler que la lutte antilarvaire fut rendue très difficile par la dissémination et la multiplication des gîtes occasionnels, conséquence

LÉGENDES

- Routes
- Oueds
- Index spléniques
- Index plasmodiques
- Principaux gîtes larvaires permanents



des pluies très abondantes du printemps et par la situation spéciale créée par l'état de guerre.

D'autre part, si les travaux réalisés en partie par le personnel des postes ont réussi à supprimer les petits gîtes larvaires, ils sont restés inefficients contre les plus grands.

Il faut bien reconnaître d'ailleurs que la vaste dimension de certains d'entre eux (lac de l'Achkel en particulier) ne se prête pas facilement à une entreprise de ce genre, à moins de se résoudre à un vaste programme d'assainissement exigeant à la fois beaucoup de temps, des moyens matériels puissants, une main-d'œuvre abondante, et des crédits importants ; on eût alors dépassé, et de très loin, le programme modeste que, dans sa sphère d'action, la Marine pouvait s'assigner.

Une enquête épidémiologique pratiquée au mois de mars 1940 a permis de trouver des larvès d'anophèles à différents stades d'évolution dans presque tous les points d'eau où on les a cherchées.

On a pu ainsi identifier les gîtes larvaires permanents les plus importants et constater qu'il existait dès cet époque un index anophélien très élevé (50 p. 100 minimum).

Presque tous ces gîtes étaient situés dans le voisinage immédiat des postes de D. C. A.

C'est en raison de l'exposition de ces postes, si particulièrement éprouvés lors de l'épidémie de 1939, qu'il fut décidé d'expérimenter sur certains d'entre eux une méthode de prophylaxie mixte par les synthétiques.

Tirant parti des applications de la prémaline réalisées sous l'inspiration du Docteur DUPOUX, directeur de la Santé publique et de l'hygiène en Tunisie, on convint d'essayer comparativement la quinine et la prémaline

sur le personnel de postes de situation géographique analogue et d'index anophélien similaire.

Nous allons voir comment fut réalisée cette prophylaxie et dans quelle mesure l'utilisation des synthétiques a répondu aux espoirs que l'on en attendait.

2. Prophylaxie comparée par la quinine et la prémaline

a) *Organisation de la campagne.*

Les postes de D. C. A. qui furent soumis à cette campagne de prophylaxie sont situés sur les bords des deux lacs de Bizerte et de l'Achkel. Ces postes sont répartis en deux zones principales :

Zone Nord aux environs de Bizerte ;

Zone Sud aux environs de Ferryville.

Chaque zone fut répartie en deux secteurs, le premier recevant de la prémaline, le deuxième recevant de la quinine.

Pour des raisons sur lesquelles il est inutile d'insister, nous désignerons, dans le tableau suivant, chaque poste par une lettre :

Notre expérience a donc porté sur 604 hommes dont :

334 reçurent de la prémaline ;

270 reçurent de la quinine.

La quinine (chlorhydrate de quinine en comprimés de 0 gr. 20) a été donnée à la dose journalière de 0 gr. 40 en deux prises.

La prémaline fut distribuée d'après le rythme suivant : le premier mois, 3 comprimés de 0 gr. 10 un jour tous

Région de FERRYVILLE

Secteur 1	Prophylaxie par la quinine (Bords du lac de l'Achkel)			Total : 136 hommes
	Batterie A.....	80	hommes	
	Postes de projecteurs B.....	12	—	
	Postes de projecteurs C.....	15	—	
	Postes de projecteurs D.....	29	—	
Secteur 2	Prophylaxie par la prémaline (Bords du lac de Bizerte)			Total : 143 hommes
	Batterie A'.....	80	hommes	
	Postes de projecteurs B'.....	12	—	
	Postes de projecteurs C'.....	11	—	
	Postes de projecteurs D'.....	11	—	
	Postes de projecteurs E'.....	29	—	

Région de BIZERTE (Région de Menzel Abderraman, Menzel Djemil, El Azib, Sidi Ahmed).

Secteur 1'	Prophylaxie par la quinine			Total : 134 hommes
	Postes de projecteurs F.....	14	hommes	
	Postes de projecteurs G.....	15	—	
	Postes de projecteurs H.....	15	—	
	Postes de projecteurs I.....	90	—	
Secteur 2'	Prophylaxie par la prémaline			Total : 191 hommes
	Postes de projecteurs F'.....	80	hommes	
	Postes de projecteurs G'.....	22	—	
	Postes de projecteurs H'.....	14	—	
	Postes de projecteurs I'.....	75	—	

les huit jours ; ensuite, 3 comprimés de 0 gr.10 un jour tous les dix jours.

Le jour de prise de ce produit, le menu était exclusivement composé de pâtes et féculents pour diminuer les troubles gastro-intestinaux. Le médicament était distribué aux hommes, le matin, à midi et le soir, sous la surveillance d'un gradé.

Avant de commencer cette prophylaxie, un index plasmodique sur goutte épaisse (l'index splénique étant sans grand intérêt chez l'adulte) fut établi et chaque paludéen latent subit un traitement à l'infirmerie ou à l'hôpital constitué soit par des injections de quinine, de la quinacrine et de la praequine, soit par de la pré-maline (0 gr. 30 pendant 5 jours).

Les malades n'ont repris leur service qu'après plusieurs examens du sang négatifs.

L'établissement de cet index a donné les chiffres suivants :

SECTEUR 1 : Index plasmodique 3,4 pour 100 dont :
60 pour 100 *Plasmodium vivax*.

40 pour 100 *Plasmodium falciparum*.

SECTEUR 2 : Index plasmodique 4,3 pour 100 dont :
60 pour 100 *Plasmodium vivax*

40 pour 100 *Plasmodium falciparum*.

SECTEUR 1' : Index plasmodique 0 p. 100 (incomplet)

SECTEUR 2' : Index plasmodique 2,1 p. 100.

L'index plasmodique devait être recherché de nouveau à la fin de la période de prophylaxie, mais la brusque démilitarisation nous a empêché de pratiquer cette recherche.

Une enquête pratiquée au début de la campagne de prophylaxie, nous a montré que ces postes de D. C. A.

étaient entourés de villages indigènes où les index spléniques et plasmodiques étaient très élevés.

Dans la région de Ferryville (Douars situés près de Tindja) :

Individus examinés : 80 enfants.

Index splénique : 40 pour 100.

Index plasmodique : 35 p. 100 (3/4 de *Plasmodium falciparum*, 1/4 de *Plasmodium vivax*).

A Henchir Margazine :

Individus examinés : 20 (enfants).

Index splénique : 50 pour 100.

Index plasmodique : 25 p. 100 (3/4 de *Plasmodium falciparum*, 1/4 de *Plasmodium vivax*).

A Henchir Oum Hani :

Individus examinés : 40 (enfants).

Index splénique : 40 pour 100.

Index plasmodique : 12,5 p. 100 (3/4 de *Plasmodium falciparum*, 1/4 de *Plasmodium vivax*).

A Henchir Zarour :

Individus examinés : 50 (enfants).

Index splénique : 72 pour 100.

Index plasmodique : 38 pour 100 (50 p. 100 de *Plasmodium falciparum*, 45 p. 100 de *Plasmodium vivax*, 5 p. 100 de *Plasmodium malariae*).

Dans la région de Bizerte : A Henchir El Azib :

Individus examinés : 100 (dont 54 adultes et 46 enfants).

Index splénique :

adultes : 33 p. 100 ;

enfants : 67 p. 100.

Index plasmodique :

adultes : 52 p. 100 (dont 50 p. 100 de *Plasmodium vivax* ; 50 p. 100 de *Plasmodium falciparum*).

enfants : 50 p. 100 (dont $\frac{4}{5}$ de *Plasmodium vivax*, $\frac{1}{5}$ de *Plasmodium falciparum*, $\frac{1}{20}$ de *Plasmodium malariae*).

Cette prophylaxie comparée, surveillée par les médecins majors des diverses formations, fut organisée du 25 mars au 25 juillet aussi rigoureusement que possible. Elle devait durer jusqu'à la fin novembre. Le désarmement des postes vint l'interrompre.

Cette prophylaxie a donc été mise en œuvre pendant une période où le taux de l'impaludation fut relativement peu élevé.

Il est évidemment très regrettable qu'elle n'ait pu être continuée pendant la fin de l'été et l'automne, époque de l'année où la morbidité palustre s'accroît très notablement.

Nous tenons également à répéter que l'index anophélien était assez élevé et que la lutte antilarvaire était effectuée aussi bien que possible, mais dans des conditions difficiles.

b) *Résultats.*

Nous avons condensé dans le tableau suivant les résultats essentiels de notre prophylaxie comparée :

Nous devons encore insister sur ce fait que notre prophylaxie a été réalisée en période assez calme au point de vue paludisme.

Cependant dans certaines formations où la prophylaxie

	Cas de paludisme pendant le 4 ^{me} trim. 1939	Index plasmodique en mars 1940	Index anophélien	Cas de paludisme du 25 mars au 25 juillet 1940	
				Paludisme d'invasion	Rechutes
RÉGION DE FERRYVILLE Prophylaxie par la Quinine Effectif : 136 hommes	10 cas 7,3 o/o	3,4 o/o 60 o/o <i>Vivax</i> 40 o/o <i>Falciparum</i>	Élevé (lac de l'Achkel), mares, petit oued.	0	5 cas 3,6 o/o (<i>Vivax</i>)
Prophylaxie par la Prémaline Effectif : 145 hommes	12 cas 8,5 o/o	4,3 o/o 60 o/o <i>Vivax</i> 40 o/o <i>Falciparum</i>	Très élevé oued Kocine-Oued Ghénine lac artificiel.	2 cas 1,4 o/o (<i>Vivax</i>)	7 cas 4,9 o/o (6 <i>Vivax</i> (1 <i>Falciparum</i>))
RÉGION DE BIZERTE Prophylaxie par la Quinine Effectif : 134 hommes	18 cas 13 o/o	0 o/o (incomplet) (1)	Élevé surtout pour la région d'El Azib.	0	5 cas 3,7 o/o (1 <i>Vivax</i> (4 <i>Falciparum</i>))
Prophylaxie par la Prémaline Effectif : 197 hommes	47 cas 24 o/o	2,1 o/o	Élevé surtout pour la région d'El Azib.	11 cas 5,5 o/o (<i>Vivax</i> dont 7 au poste H.)	6 cas 4 o/o (<i>Vivax</i>)

(1) L'index plasmodique n'a pu être établi pour la batterie désarmée en mars.

Les neuf anciens paludéens de cette batterie furent traités à l'infirmerie du poste central de la D. C. A. par la prémaline à la dose de 3 comprimés de 0 gr. 10 par jour pendant 5 jours.

laxie médicamenteuse instituée (Compagnie de formations indigènes de Sidi-Abdallah par exemple), quelques cas de paludisme d'invasion ont été signalés. En outre, dans la population civile, de nombreux cas ont été traités.

Nous pouvons donc dire que notre prophylaxie a donné des résultats intéressants puisque les taux de morbidité sont peu élevés.

La quinine a donné le pourcentage le plus bas.

La prémaline, elle, nous a donné quelques insuccès et même des primo-infections. Le cas du poste H' est très significatif à ce sujet. Situé dans la région très malsaine d'El Azib, ce poste a été armé le 15 mai par 14 hommes. La prémaline a été immédiatement donnée. En juillet, 7 cas de paludisme d'invasion ont apparu. La lutte antilarvaire n'avait pas été effectuée et la lutte contre le moustique mal appliquée.

Le prix de revient est tout à l'avantage de la prémaline en raison surtout du rythme de distribution hebdomadaire ou décadaire seulement.

Quinine par homme pour quatre mois : 50 fr. 40 (240 comprimés à 0 fr. 21 le comprimé (1.040 francs le kilogramme de 5.000 comprimés).

Prémaline par homme pour quatre mois : 22 fr. 60 (39 comprimés à 0 fr. 58 le comprimé (2.900 francs les 5.000 comprimés).

Ces prix sont calculés d'après les nomenclatures de 1940.

Le prix de revient du personnel nécessaire, également à l'avantage de la prémaline, n'entre pas en jeu en médecine militaire.

Cet essai de prophylaxie nous a donc donné les résultats suivants :

Dans le secteur « quinine » : 3,7 p. 100 de cas de paludisme ; paludisme d'invasion : 0 p. 100.

Dans le secteur « prémaline » : 8 p. 100 de cas de paludisme ; paludisme d'invasion : 3,7 p. 100.

La quinine a été bien supportée dans l'ensemble. Pas de gastralgies, pas de bourdonnements d'oreille. Elle a une action tonique incontestable. La prophylaxie quotidienne est difficile à surveiller. Certains hommes ne comprennent pas l'intérêt de la prophylaxie et ne prennent pas les comprimés qu'on leur donne.

Il serait peut-être préférable de la distribuer sous forme de solution suivant la méthode appliquée pendant la guerre 1914-1918. Le prix de revient est très élevé.

La prémaline n'a jamais provoqué d'accidents graves. Certains sujets sont fatigués le jour de la prise du médicament et accusent de la diarrhée, malgré une alimentation sans viande. Ces incidents sont désagréables, mais sans gravité. La prophylaxie hebdomadaire et décadaire est facile à surveiller. Son action lente rend nécessaire l'imprégnation de l'organisme par le médicament, d'où la nécessité de commencer la prophylaxie longtemps avant l'exposition de la contagion. Le prix de revient est assez bas.

En prophylaxie collective les avantages de la prémaline au point de vue facilité d'application et surveillance sont indiscutables.

c) Campagne 1941.

L'expérience de prophylaxie comparée, inaugurée au cours de l'été 1940 et interrompue par la démobilisation du personnel des postes, a été reprise en 1941 dans la

zone Sud, en s'inspirant exactement des mêmes principes d'organisation adoptés pour la campagne 1940.

Toutefois, le rythme de distribution de la prémaline a été uniformément ramené à huit jours (au lieu du rythme hebdomadaire le premier mois, puis du rythme décadaire les mois suivants).

La campagne 1941 n'est pas encore close. Il est trop tôt pour en rapporter ici les observations détaillées et complètes.

Cependant, M. le médecin principal de la Marine BERGE, qui en a assumé la direction, nous a autorisé à faire état dès à présent de renseignements déjà acquis avec certitude :

« Les résultats confirment ceux de 1940. La prémaline a été donnée (poste Sud) à 260 hommes, tous les huit jours. Il y a eu 3 cas certains de primo-infection chez des sujets qui la prenaient régulièrement. La prémaline a donc des ratés indiscutables. »

CHAPITRE III

RAPPEL ET ANALYSE DES RÉSULTATS RÉCENTS DE PROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE COL- LECTIVE PAR LA QUININE ET PAR LES MÉDICAMENTS SYNTHÉTIQUES.

La campagne de prophylaxie collective à laquelle nous avons collaboré s'insère dans la chaîne déjà longue des expérimentations, de plus ou moins vaste envergure, entreprises au cours de ces dernières années, dans les régions les plus diverses, par les paludologues les plus éminents.

Elles ont fait l'objet de publications fort nombreuses. Il convenait de rapprocher les observations qu'elles relatent de celles que nous avons personnellement recueillies. Nous analyserons donc plus loin les plus importants de ces travaux.

Mais, dès maintenant, nous devons signaler que, de la masse de matériaux ainsi accumulée, n'émerge aucune conclusion formelle quant à la valeur prophylactique comparée de la quinine et des synthétiques. Pour certains auteurs, la quinine demeure le médicament de choix ; les autres tiennent les synthétiques pour l'arme efficace par excellence. Comment faire le départ entre

deux thèses irréductibles, soutenues de part et d'autre avec une égale autorité, et s'appuyant dans tous les cas sur des expériences également dignes de foi, mais dont les circonstances de conception et d'exécution sont si disparates que la vertu comparative des résultats s'en trouve nécessairement entachée d'un vice originel ?

Circonsrite à un périmètre territorial de faible superficie, — strictement limitée dans sa durée —, prématurément interrompue avant d'avoir pu porter tous les fruits que nous étions en droit d'escompter, — fragmentaire enfin, puisque réservée aux seuls éléments militaires, elle laissait hors de cause les populations civiles environnantes, notre propre expérimentation ne pouvait nullement prétendre fournir un argument de poids dans un débat aussi controversé.

Mais peut-être, nous aura-t-elle aidé à discerner les raisons qui altèrent la valeur probante des résultats publiés. Nos réflexions personnelles, issues de cette analyse, pourront alors se traduire en propositions concrètes formulant les conditions essentielles que, selon nous, devrait remplir toute campagne de prophylaxie collective pour être efficace et dégager des enseignements de portée générale.

A. — *CONDITIONS D'APPLICATION* *D'UNE CHIMIOPROPHYLAXIE COLLECTIVE*

Les buts que doit s'assigner la chimioprophylaxie collective sont nettement définis, et, sur ce point, l'accord des différentes écoles est unanime. Par contre, il n'existe, à notre connaissance, aucune doctrine précisant les cir-

constances générales qui, indépendamment de toute contingence locale, devraient présider à son application.

C'est cette lacune que nous voudrions tenter de combler.

1° La prophylaxie médicamenteuse ne constitue qu'une partie de la lutte antipaludique.

Seule, en effet, la protection antianophélienne (lutte contre les larves et le moustique adulte, développement de l'instinct zoophile des anophèles par la stabulation du bétail) permettra de stabiliser les résultats de la prophylaxie médicamenteuse. La pullulation du moustique risque de soumettre l'individu et la collectivité à des réinfections répétées et peut compromettre les bienfaits de la chimioprophylaxie. Il faut reconnaître cependant qu'en certains pays, les travaux d'assainissement sont difficilement réalisables, et que le facteur « homme » reste le seul accessible. Ceci nous permet, en passant, de souligner l'intérêt capital de la chimioprophylaxie lorsqu'elle s'adresse à des armées en campagne, ou à des chantiers de travailleurs, établis dans des régions hyper-endémiques.

2° La prophylaxie doit être continue.

Utilisant en particulier les propriétés gamétocides de certains produits, on avait essayé, grâce à des traitements puissants et massifs, de détruire les parasites de manière à supprimer pratiquement le réservoir de virus. S'il se reconstituait, on répétait la même thérapeutique curative.

Ce procédé, expérimenté en de nombreux endroits, n'a jamais donné de très bons résultats.

KLIGER et MER, en Palestine, traitèrent une collectivité pendant cinq jours avec la quinoplasmine. Quinze jours plus tard, les parasites réapparaissaient dans le sang en proportion assez élevée. Ils répétèrent trois fois ce traitement intermittent. En dépit de cette répétition à 5-20 jours d'intervalle, l'abaissement des taux d'infection des habitants et des moustiques n'a été que relatif.

MOSNA, en Sardaigne, a entrepris des essais visant à l'assainissement par simple traitement pré-épidémique à la quinoplasmine. Il n'a pas réussi à amener une réduction notable de la morbidité. Il a fallu continuer la prophylaxie pendant cinq mois pour observer une décroissance sérieuse de la morbidité.

SENIOR WHITE et ADHIKARI ont rapporté également l'insuffisance d'un traitement préépidémique.

Plus récemment encore, CANET, en Indochine, concluait à l'impossibilité d'obtenir une amélioration durable, même après traitement curatif intense, si l'on ne s'astreint pas à une prophylaxie continue.

Il semble donc impossible de recourir à des traitements massifs plus ou moins espacés. Ce type de prophylaxie nécessite une thérapeutique énergique qui comporte toujours quelques risques d'intolérance et, du même coup, une surveillance médicale très stricte. De plus, après chaque cure, les réservoirs de virus peuvent se reconstituer.

Ces différents facteurs plaident donc tous en faveur d'une prophylaxie continue.

3° La prophylaxie doit être générale et doit être applicable à toute la population de la région infestée.

Suivant les auteurs, cette condition implique, soit l'application quotidienne du médicament, soit au con-

traire, un rythme beaucoup plus espacé, au maximum hebdomadaire.

Pour SERGENT et ses collaborateurs, « quel que soit le produit antipaludique employé, l'administration doit en être journalière de préférence, car le succès d'une prophylaxie médicamenteuse intermittente risque d'être souvent compromis par la coïncidence répétée de la distribution hebdomadaire ou bi-hebdomadaire avec les absences des sujets.

C'est également l'avis de SWELLENGREBEL et de Sir Richard CHRISTOPHERS qui écrit : « D'après mon expérience, toute méthode compliquée, c'est-à-dire qui ne consiste pas dans l'administration régulièrement journalière du médicament, risque par cela même d'être imparfaitement appliquée ».

Par contre, pour DUPOUX et DECOURT, la prophylaxie doit être au maximum hebdomadaire et doit tendre même vers le rythme bi-mensuel. SICAULT, au Maroc, partage cette opinion et déclare que si une collectivité est insuffisamment policée et trop peu évoluée pour comprendre le bénéfice d'une prophylaxie médicamenteuse régulière, ce qui semble être le cas le plus fréquent en Afrique du Nord et en pays tropicaux, elle se pliera aussi difficilement à une prophylaxie quotidienne qu'à une prophylaxie hebdomadaire par exemple.

Pour notre part, il nous semble que chez le personnel militaire la distribution quotidienne présente certains inconvénients corrélatifs des nécessités mêmes du service : l'administration hebdomadaire est, sans aucun doute, plus pratique.

Quoiqu'il en soit, le mode de distribution sera surtout sous la dépendance du médicament utilisé. La quinine, par exemple, d'élimination rapide, doit être employée

quotidiennement. La quinacrine, dont l'élimination est beaucoup plus lente, pourra au contraire n'être administrée qu'en une ou deux fois par semaine.

4^o *La prophylaxie et le traitement préalable.*

Le traitement d'attaque précédant le traitement continu est destiné à améliorer immédiatement l'état sanitaire du pays et à arrêter dès le premier jour les infestations anophéliennes nouvelles. Il peut être réalisé avec la quinine ou, mieux encore, avec la quinacrine suivie de praequine ou la prémaline. Dans ce dernier cas, les individus reçoivent :

0 gr. 30 de quinacrine par jour pendant cinq jours.

0 gr. 02 de praequine par jour pendant les cinq jours suivants.

DECOURT préfère utiliser le traitement suivant :

Prémaline le premier jour ;

Quinacrine le deuxième, troisième et quatrième jour ;

Prémaline le cinquième jour.

En Tunisie, la prémaline est actuellement utilisée à la dose de 3 comprimés pendant cinq jours par la Santé publique.

Dans notre expérience, seuls furent soumis à ce traitement préalable les paludéens latents (reconnus après examens de sang sur goutte épaisse).

Très souvent ce traitement préalable est appliqué automatiquement à tous les individus de la collectivité soumise à la prophylaxie. Actuellement, de nombreux

auteurs le considèrent comme superflu, à moins que la prophylaxie débute en pleine épidémie.

CANET en 1939, concluait à son inutilité sauf en cas de poussée épidémique à décapiter rapidement pour libérer un effectif disponible.

Cependant lorsqu'il s'agit d'une collectivité où l'on peut facilement dépister hématologiquement les paludéens latents, la mesure qui consiste à traiter ces porteurs de gamètes avant d'entreprendre la prophylaxie, apparaît comme plus rationnelle et permet certainement d'obtenir de meilleurs résultats.

5° La prophylaxie ne doit pas provoquer de troubles.

Les médicaments utilisés doivent être dépourvus de toute toxicité. Leur administration doit être compatible avec une prophylaxie prolongée qui, dans certains cas, doit être poursuivie toute l'année.

B. — DE LA VALEUR DE LA QUININE ET DES SYNTHÉTIQUES D'APRÈS LES RÉSULTATS PUBLIÉS AU COURS DE CES DERNIÈRES ANNÉES.

Pour clarifier cet exposé, nous avons cru bon d'adopter une division permettant de grouper les médicaments d'après leur mode d'action principal.

Rappelons qu'ils peuvent être différenciés en deux séries : les schizonticides et les gamétocides.

Nous distinguons donc :

- 1^o Les méthodes utilisant des produits d'action essentiellement schizonticides ;
- 2^o Les méthodes utilisant des produits d'action essentiellement gamétocides ;
- 3^o Les méthodes mixtes.

1^o *Prophylaxie essentiellement schizonticides :
Quinine ; Quinacrine (Atébrine).*

La quinine. — La quinine préventive expérimentée depuis longtemps dans le monde a fait suffisamment ses preuves pour qu'il soit utile d'insister beaucoup à son sujet. Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître les bons effets de cette médication.

Parmi les expériences à vaste échelle, nous nous bornerons à rappeler « qu'à l'armée d'Orient, grâce à la quinine préventive, le chiffre des primo-infections est tombé de 8.000 en 1916 à moins de 1.000 en 1917 sur un effectif qui était passé de 4 à 8 divisions ».

Plus récemment, nous possédons les statistiques publiées par CASTELLANI après la campagne Ethiopienne. Les forces italiennes ont très peu souffert du paludisme dans une contrée où il sévit intensément. Sur 500.000 combattants on a enregistré seulement 1.241 admissions à l'hôpital pour primo-infection et 1.093 pour rechutes. D'après l'auteur, il faut attribuer ces résultats à la prophylaxie quinique. Chaque homme recevait 0 gr. 60 par jour sous forme de trois tablettes de bichlorhydrate ou de sulfate de quinine.

La quinine préventive est encore actuellement le mode de prophylaxie le plus utilisé et il n'est pas possible de citer tous les pays qui l'ont employée avec profit.

Cependant, quelques auteurs ont rapporté l'échec relatif de la quininisation préventive auquel ils se sont souvent heurtés dans certaines contrées. Ce procédé s'est montré incapable d'enrayer les poussées aiguës de l'infection dans des pays hyperendémiques, tels que l'Indochine ou la Malaisie.

Il est bien admis à l'heure actuelle par la majorité des paludologues que, dans de telles régions, la prophylaxie par la quinine risque de se trouver débordée lorsque les infestations deviennent trop fréquentes.

On a également objecté que cette méthode avait peu d'action sur la stérilisation du réservoir du virus. Cependant, Et. SERGENT et ses collaborateurs, qui ont longuement expérimenté la quininisation en Algérie, ont démontré son efficacité pour la réduction du réservoir de virus paludéen.

LÉGER et BÉDIER à Dakar, WALRAWENS à Elisabethville, COUVY à Madagascar et d'autres encore ont abouti aux mêmes constatations.

La *quinacrine* et son action comparée à celle de la quinine.

La quinacrine ou atébrine, est de tous les médicaments de synthèse antipaludiques celui qui est le plus utilisé à l'heure actuelle. Dans la plupart des essais comparatifs de prophylaxie par la quinine et les synthétiques, c'est surtout à la quinacrine que l'on s'est adressé.

Nous citerons d'abord les expériences coordonnées, effectuées en 1935-1936 sous le contrôle de la S. D. N. Ces essais ont été conduits dans cinq pays différents (Algérie, Italie, Etats Malais, Roumanie, U. R. S. S.) sous la direction de paludologues les plus éminents. Dans ces campagnes de prophylaxie médicamenteuse, toute mesure antianophélienne a été proscrite. La qui-

nine était donnée à raison de 0 gr. 40 par jour et la quinacrine à raison de 0 gr. 05 par jour ou de 0 gr. 40 par semaine.

Les résultats obtenus se résument ainsi :

« Une dose hebdomadaire de 0 gr. 40 d'atébrine administrée en deux jours (0 gr. 20 chaque jour), soit successifs, soit avec un intervalle de un ou deux jours, a donné en particulier dans les expériences italienne et malaise, des résultats plus favorables que la dose journalière de 0 gr. 05 par jour d'atébrine, et un peu meilleurs que la quinine à la dose indiquée journalière. Les inconvénients de l'atébrine, en particulier la coloration jaune de la peau, ont été un peu plus marqués avec la dose bihebdomadaire de 0 gr. 20.

« Les infections latentes paraissent retarder leurs manifestations un peu plus longtemps après la fin du traitement prophylactique par l'atébrine que par la quinine, peut-être à cause d'une rétention plus prolongée de l'atébrine dans l'organisme. »

« L'atébrine employée aux doses prophylactiques indiquées paraît exercer une action gamétocide un peu plus accentuée que la quinine, en particulier sur les gamètes de *Plasmodium vivax*. »

Par contre, PARROT, CATANEI et AMBIALET ont constaté en Algérie, au cours d'un essai comparatif, que la quinacrine n'a pas donné des résultats aussi satisfaisants que la quinine. Il faut noter que la quinacrine était distribuée chez l'adulte à la dose de 0 gr. 05 par jour, mode de distribution qui s'est révélé le moins favorable.

A son tour, GUNTHER, utilisant les médicaments synthétiques (atébrine) en Nouvelle-Guinée, déclare qu'ils lui ont donné des résultats décevants, et il regarde la

quinine comme très supérieure à aucun autre remède dans la prophylaxie du paludisme.

Au contraire, HILL et GOODWIN, en Amérique, préfèrent de beaucoup l'atébriane. Au cours d'un essai, en 1938, ils distribuèrent 0 gr. 60 de quinine par jour à l'un des groupes, l'autre groupe recevant 0 gr. 30 d'atébriane par semaine en trois fois. Le pourcentage des nouvelles atteintes fut de :

1,8 p. 100 par l'atébriane ;
5,5 p. 100 par la quinine ;
31,6 p. 100 dans le groupe témoin.

De même, CASINI, rapportant une expérience effectuée en Sardaigne, déclare que la prophylaxie par atébriane ou la quinine, notamment si elle est continuée pendant la période interépidémique, accompagnée du traitement rapide de tous les accès fébriles, permet de réduire les symptômes du paludisme, les index spléniques et plasmodiques, et d'obtenir une amélioration très marquée sur la santé de la population. L'atébriane se serait montrée plus efficace que la quinine dans la prévention de la tierce maligne.

FARINAUD et MOREAU, en Indochine, ont obtenu par l'usage de la quinaquine de bons et durables résultats.

WINCHESTER, en Géorgie, a trouvé que 0 gr. 05 d'atébriane, tous les jours, de mai à octobre, réduisait complètement les index spléniques et plasmodiques d'une population nègre comparée à un groupe témoin.

CANET, dans une contrée hyperendémique de Cochinchine, obtient de bons résultats en donnant 0 gr. 30 de quinaquine une fois par semaine, à des travailleurs de plantation. Lorsqu'il y a augmentation des risques

d'infestation, cette dose est administrée tous les trois ou cinq jours.

De tous les résultats publiés, il ressort dans l'ensemble que l'efficacité de la quinine et celle de la quinaçrine peuvent être tenues pour comparables. La plupart des auteurs sont également d'accord pour reconnaître que 0 gr. 30 de quinaçrine représente la dose minimum efficace par semaine. Il est possible que cette dose puisse être utilisée tous les dix jours seulement en certains pays d'endémie moyenne, mais, dans la plupart des cas, le rythme hebdomadaire semble nécessaire. Parfois même, lorsque l'intensité de l'endémie augmente, les distributions doivent être plus rapprochées, mais cela peut alors présenter un inconvénient, car avec ces rythmes accélérés, la coloration jaune des téguments risque d'apparaître.

2^o *Prophylaxie essentiellement gamétocide :
Praequine (plasmoquine).*

Cette méthode se heurte à de graves difficultés de mise en œuvre, aussi peu d'essais ont-ils été effectués, utilisant seuls les composés type praequine. Leur action prophylactique causale exige en effet des distributions quotidiennes, qui finissent par provoquer des accidents toxiques. Cependant HENDERSON, en 1934, au Soudan, citait des expériences dans lesquelles il avait réussi à faire baisser de deux tiers la morbidité par l'emploi de la plasmoquine à la dose journalière de 0 gr. 2.

Des savants russes avaient également essayé la plasmodicide à titre prophylactique, à raison de 0 gr. 03, pendant deux jours consécutifs à trois jours d'intervalle,

pendant toute la saison paludéenne. Sur 64 individus traités, 14 contractèrent des infections.

Les composés de ce genre permettent de détruire les gamètes ou tout au moins de leur enlever tout pouvoir de reproduction chez le moustique. Cette action peut s'exercer sans nécessiter l'administration de doses toxiques. Mais, pour être employée seule, cette prophylaxie exigerait l'administration du médicament à toute la population sans exception, ce qui est pratiquement impossible. Chaque individu n'étant pas personnellement protégé peut souffrir des manifestations cliniques du paludisme.

3^e *Prophylaxie mixte.*

Théoriquement du moins, cette méthode pallie aux inconvénients de chacune des prophylaxies précédentes, puisqu'elle associe des produits schizonticides et gamétocides.

Les associations (quinacrine + praequine) ou (atébrine + plasmoquine) et (quinine + praequine) ont été les premiers utilisées.

Plus récemment, la prémaline est venue s'ajouter à cette liste. Nous insisterons davantage sur les résultats obtenus par ce dernier produit, car ils se rattachent plus directement à notre sujet. La prémaline elle-même peut être associée à la quinine surtout chez des sujets (voyageurs, marins, etc...) qui se trouvent brusquement en zone impaludée pendant la saison malsaine. Pour remédier à l'action lente de la prémaline, on peut, au début, donner de la quinine tous les jours ou tous les deux jours, suivant le taux d'impaludation du pays.

Les expériences réalisées sous le contrôle de la

S. D. N. ont non seulement utilisé l'atébrine, mais aussi quelques associations médicamenteuses mixtes. Voici quelles étaient les conclusions du IV^{me} rapport général à ce propos :

« L'association de doses réduites bihebdomadaires (0 gr. 02) de plasmoquine soit à la quinine soit à l'atébrine, employées à titre prophylactique, peut être utile pour diminuer la fréquence des rechutes à longue échéance et le nombre des gamétocytes de *Plasmodium falciparum*, capables d'infecter les moustiques. Mais ces avantages limités sont contre-balancés par les difficultés d'administration à tout âge de troubles toxiques au cours d'un traitement prophylactique de longue durée. »

D'autres essais ont été effectués un peu partout :

MOSNA a utilisé en 1934, en Sardaigne, la quinoplasmine. Ce produit était administré pendant cinq mois, deux fois par semaine. L'auteur a constaté une forte réduction de la morbidité, due à la tierce maligne et une absence presque complète de la morbidité due à la tierce bénigne. Il explique ce résultat par l'absence d'anophèles infectés pendant toute la période prophylactique, ainsi que par une baisse marquée des cas d'infection chez les enfants nés pendant l'année.

PALADINO, BLANDINI et Marino ASSERTO ont obtenu de bons résultats en Calabre avec l'administration de quinoplasmine une fois par semaine.

En Italie également, BUONOMINI a constaté que l'atébrine et la plasmoquine administrées tous les samedi et dimanche ont donné des résultats encourageants.

En Roumanie, CIUCA a trouvé qu'après six mois de traitement prophylactique par l'atébrine et la plasmoquine, 1,3 p. 100 des traités et 6,1 p. 100 des non ou

irrégulièrement traités étaient atteints de paludisme. Les index spléniques et plasmodiques avaient décreu considérablement à la fin des six mois de prophylaxie.

Pour SICAULT, au Maroc, l'association (atébrine + plasmoquine) est sans aucun doute celle qui convient le mieux à une simple prophylaxie. D'ailleurs, SICAULT et MESSERLIN estiment que lorsqu'il s'agit d'une population vivant dans une zone d'endémicité moyenne ou forte et par conséquent immunisée, il suffit de traiter les enfants et les malades. Le meilleur traitement prophylactique, à leur avis, consiste à distribuer de la quinacrine, 0 gr. 30, et de la praequine, 0 gr. 03, tous les huit, dix ou quinze jours suivant l'abondance des anophèles et des porteurs de gamètes.

Dans les régions insuffisamment immunisées, menacées par des épidémies, toute la population devrait être traitée de la même manière.

ROBIN, en Indochine, a réalisé une expérience qui peut rentrer dans le cadre d'une prophylaxie mixte. La population était divisée en deux lots. Chacun des lots recevait un traitement gamétocide par la praequine (0 gr. 02 par jour pendant cinq jours). Cette cure était renouvelée tous les deux mois. Dans l'intervalle de ces cures, la prophylaxie continue était assurée par la quinine (0 gr. 50 par jour, 6 jours sur 7) pour le premier lot et par la quinacrine (0 gr. 10 par jour, 4 jours sur 7) pour le deuxième lot.

Cette prophylaxie médicamenteuse était pratiquée en dehors de toute autre mesure préventive. Les résultats ont montré que l'association (praequine + quinacrine) était nettement supérieure à l'association (praequine + quinine). Mais dans les deux cas les résultats ont été éphémères, tous les bénéfices acquis ayant été perdus

dans les deux mois qui ont suivi l'arrêt de la prophylaxie.

MARNEFFE, après un essai prophylactique sur des enfants, en Indochine, estime que la praequine associée à la quinacrine ou à la quinine, possède une grande valeur dans la prophylaxie collective du paludisme. Cette méthode aurait été d'une parfaite innocuité chez l'enfant.

Par contre, CANET, en 1939, résumant les résultats de quatre années de prophylaxie collective par les synthétiques sur les plantations de Terres-Rouges (Nord-Indochine), n'a pas observé d'une façon démonstrative l'utilité sociale et économique de l'emploi d'un gamétocide pour une telle prophylaxie.

Cette opinion est partagée par FARINAUD qui, après une campagne prophylactique menée par les synthétiques à Poulo Condore, constate que la quinacrine seule paraît avoir donné d'aussi bons résultats que l'association (quinacrine + praequine).

L'association d'un gamétocide à un schizonticide ne réunit donc pas, dans la pratique, l'unanimité autour d'elle. Si certains ont pu y voir la méthode d'élection, d'autres, au contraire, n'en ont tiré aucun bénéfice. D'autres enfin n'y ont trouvé que des avantages limités, contrebalancés par des difficultés d'application.

Prémaline. — Produit français né à la suite des travaux de DECOURT, la prémaline a servi de base à un certain nombre de campagnes prophylactiques anti-palustres qui, pour la plupart, se sont déroulées dans notre Empire colonial. Dans la littérature médicale consacrée à ce sujet, on ne trouve pratiquement pas d'expériences effectuées à l'étranger avec ce composé.

Les raisons qui ont déterminé DECOURT à associer quinacrine, praequine et rhodoquine dans un même composé sont les suivantes :

L'association praequine et rhodoquine (rodopréquine) permet de n'employer qu'un minimum de chaque médicament. Or, l'expérience ayant prouvé que leur action thérapeutique s'ajoute alors que leur toxicité élective ne s'additionne pas, cette association pour une activité égale permet de s'éloigner du seuil de toxicité de la rhodoquine et de la praequine, offrant ainsi une marge de sécurité plus considérable.

D'autre part, ainsi que le déclare DECOURT : « La rodopréquine arrête immédiatement les possibilités de contagion. Mais le bénéfice de l'action antispороgonique ne se fait pas sentir immédiatement. En effet, lorsque la prophylaxie commence, les anophèles dispersés dans la nature restent infectés et donc dangereux. On peut estimer à trois mois environ le temps nécessaire pour qu'ils meurent ou perdent leurs sporozoïtes et soient remplacés peu à peu par des anophèles non infestés, donc pour que se manifeste le principal avantage de la prophylaxie mixte par rapport à la prophylaxie dysgonique simple.

« Au début, la quinacrine peut donner des résultats aussi bons en apparence que la prémaline, mais la prophylaxie par la quinacrine seule ne permet pas d'espacer ensuite les distributions médicamenteuses aussi vite et autant que la prophylaxie par la prémaline, et elle risque plus facilement d'être débordée par une nouvelle poussée endémique. »

En Tunisie la prémaline a été expérimentée sur une vaste échelle par DUPoux et ses collaborateurs. Après une série d'expériences faites en 1934 et 1935 sur un

total de plus de 6.000 personnes, le service antipaludique de Tunisie résolut d'appliquer la méthode de DECOURT à 27.000 sujets environ résidant dans la zone Est de la presqu'île du Cap Bon ; cette région constituait un foyer grave d'endémie palustre.

Commencée en 1936, cette campagne prophylactique a été poursuivie en 1937 et 1938. La prémaline a été distribuée aux doses habituelles tous les quinze jours. Aucun traitement préalable n'a été fait. Un traitement curatif avec la prémaline était appliqué aux paludéens confirmés par examen de laboratoire. Aucune lutte anti-larvaire n'a été faite dans toute la région traitée.

L'index plasmodique établi en mai 1936 était de 21,9 p. 100 chez l'enfant et de 17,6 p. 100 chez l'adulte. En mai 1937 l'indice plasmodique général était de 4,3 p. 100. En novembre 1937, 0,76 p. 100. En mai 1938, 1,8 p. 100. En novembre 1938, 0,1 p. 100.

L'index splénique chez les enfants était de :

- 67 p. 100 en mai 1936 ;
- 33,4 p. 100 en novembre 1936 ;
- 12,9 p. 100 en novembre 1937 ;
- 1,3 p. 100 en novembre 1938.

Les conditions météorologiques ont été très bonnes, surtout en 1938, ce qui a favorisé l'expérience. Cependant, pour les auteurs, celle-ci garde toute sa valeur en raison de la persistance de nombreux gîtes larvaires d'anophèles et aussi parce que le paludisme a continué à sévir sévèrement dans la partie du Cap Bon réservée comme témoin.

Aucun accident toxique n'a été signalé durant les trois années. Une femme qui avait absorbé en cinq jours, par erreur, la dose correspondante à cinq mois, a présenté

une amaurose bilatérale qui a disparu en quinze jours sans laisser de séquelles.

Les auteurs concluent en disant que c'est la première fois que le Cap Bon a pu être assaini et travailler normalement dans de bonnes conditions sanitaires. Pour eux : « la lutte antiplasmodiale » ainsi effectuée ne s'oppose en aucune manière à la lutte antianophélienne, mais elle est d'autant plus démonstrative dans notre expérience qu'elle y a été, volontairement, seule pratiquée. »

Elle doit certainement une grande part de son succès à la large étendue de terrain sur laquelle elle a été simultanément appliquée, permettant ainsi d'en réduire d'autant l'intensité.

Essayant de schématiser cette expérience, on peut donc dire que la prémaline, distribuée au rythme bimensuel, dans une région d'endémie moyenne (forte par rapport au reste de la Tunisie) et dans des conditions météorologiques favorables, a donné à DUPOUX d'excellents résultats.

D'autres auteurs ont expérimenté la prémaline, mais leurs campagnes prophylactiques n'ont pas la même envergure que celle que nous venons de citer.

BERNY et LE MINOR ont employé ce produit en 1937 dans une localité de la Guyane. L'année précédente, ils avaient utilisé l'association (quinacrine + rhodoquine). La prémaline fut distribuée pendant trois mois et demi à raison de trois comprimés une fois par semaine. Ensuite pendant deux mois et demi à raison de trois comprimés une fois par quinzaine ; quinze jours après le début de la campagne, l'index plasmodique était tombé à zéro et il s'est maintenu à ce taux jusqu'à la fin. BERNY et LE MINOR concluent que la prophylaxie collec-

tive médicamenteuse du paludisme par la prémaline est à la fois plus active et plus pratique que par l'association (quinacrine + rhodoquine).

A Brazzaville, SALEUN a effectué un essai sur deux groupements d'enfants. Le premier, après un traitement d'attaque par la quinacrine (5 jours) suivie de praequine (3 jours), a reçu de la prémaline tous les 10 jours pendant six mois.

Après le traitement d'attaque, l'indice plasmodique est tombé de 100 pour 100 à 8,88 pour 100, l'indice gamétique de 61,7 pour 100 à zéro.

Après deux mois, cinq mois et six mois de cure, l'indice plasmodique a été respectivement de zéro, 20 pour 100, 10 pour 100. L'indice gamétique est resté à zéro. Trente-cinq jours après la cessation de la cure, l'indice plasmodique remonte à 32,63 pour 100, et l'indice gamétique atteint 30 pour 100.

Le deuxième groupement, après un traitement d'attaque à la prémaline pendant deux jours consécutifs, a reçu de la prémaline tous les quinze jours.

Les résultats sont sensiblement les mêmes, mais l'auteur déclare que la méthode des prises décadaires paraît supérieure à celle des doses bimensuelles. Il ne signale aucun incident ni accident d'intoxication et conclut que les résultats sont excellents dans les deux méthodes.

Nous devons cependant noter la rapidité avec laquelle remontent les deux indices, une fois cessée la prophylaxie.

Tout dernièrement enfin, GENEVRAY, TOUMANOFF et TRY ont rapporté les résultats d'un essai de prophylaxie par la prémaline dans une localité du Tonkin. Cet essai a porté sur 71 annamites (hommes, femmes et enfants). Ils reçurent le médicament une fois par

semaine pendant six mois, puis une fois tous les dix jours les six mois suivants, à la dose de trois comprimés pour les adultes. A la suite du traitement hebdomadaire, l'indice splénique serait descendu de 85,7 pour 100 à 25 pour 100 chez les enfants, et de 51,5 pour 100 à 21,2 pour 100 chez les adultes. L'indice plasmodique serait passé de 71,4 pour 100 à zéro chez les enfants et de 39,3 pour 100 à 3 pour 100 chez les adultes. En revanche le traitement à rythme décadaire se serait montré ensuite insuffisant. Les indices spléniques et plasmodiques ont remonté, et on a pu observer des cas cliniques de paludisme parmi les sujets traités. Dans l'ensemble la médication a été bien supportée. On a constaté une diminution de la fréquence de l'infection chez les moustiques (*A. minimus*) capturés dans la nature.

Les résultats de cette dernière expérience se rapprochent de ceux que nous avons rapportés dans la région de Bizerte. Mais ici la comparaison avec la quinine n'a pas été recherchée et l'on peut simplement constater que la prémaline prise à un rythme décadaire n'a pas empêché l'éclosion de cas cliniques de paludisme. Il ne s'agit certainement pas de paludisme d'invasion, car la population traitée était uniquement composée d'indigènes.

Mais, en dehors de l'essai réalisé par GENEVRAY, TOUMANOFF et TRY, nous sommes obligé de reconnaître que nos résultats avec la prémaline sont loin d'être aussi satisfaisants que le laisserait prévoir l'exposé précédent. Allant au devant des critiques, nous avons cherché les raisons probables de notre insuccès et nous allons essayer de les discuter.

Notre prophylaxie a été conduite sur une superficie

territoriale très moyenne. Or, nous avons vu que DUPoux, par exemple, déclarait en conclusion qu'il devait une grande part de son insuccès à la large étendue de terrain sur laquelle sa campagne prophylactique avait été simultanément appliquée. Dans notre cas, le personnel militaire traité était entouré par des indigènes, dangereux réservoirs de virus, qui, eux, ne recevaient aucune médication prophylactique. Si, au contraire, notre essai s'était déroulé dans une contrée où presque toute la population avait pû être traitée, il est à présumer que nos résultats eussent été modifiés dans un sens plus favorable. On saisit sur le vif l'intérêt qui s'attacherait à une collaboration permanente entre toutes les administrations sanitaires d'un pays et notamment entre les pouvoirs civil et militaire. La coordination étroite de tous les efforts est indispensable dans la lutte contre le paludisme, lutte qui se livre sur des territoires souvent immenses, exige de gros moyens matériels, financiers, et implique de la part des populations traitées le respect rigoureux des disciplines imposées, pour le salut de tous, par les autorités médicales qui dirigent la prophylaxie.

D'autre part, il est possible également que le rythme décadaire adopté au bout d'un mois ait été insuffisant. Mais pourtant les conditions épidémiologiques plaidaient en faveur d'une distribution médicamenteuse tous les dix jours, le taux d'impaludation étant relativement peu élevé. Si réellement et dans les circonstances d'application de notre campagne, un tel rythme est à la base des quelques échecs enregistrés avec la prémaline, nous sommes obligé de constater que cette méthode perd certains de ses avantages. La prise hebdomadaire,

appliquée en 1941, nous a paru préférable au point de vue activité et n'a provoqué aucun incident.

Enfin nous signalerons que la plupart des expériences ayant donné des résultats heureux, se sont adressées à des populations indigènes. Or, le personnel des postes de D. C. A. était presque exclusivement composé d'Européens. Peut-être la protection d'une collectivité dans laquelle il y a des sujets neufs exige-t-elle des méthodes différentes de celles que l'on peut appliquer à des indigènes immunisés, au moins partiellement ? Sans pouvoir y répondre, nous tenions à souligner ce fait.

Comme nous le voyons, la prémaline, pas plus que les autres agents prophylactiques, n'arrive à créer l'unanimité autour d'elle, mais elle paraît constituer l'agent synthétique le plus actif.

Tous ces médicaments agissent et peuvent rendre de grands services à des titres divers, mais il est difficile d'établir une échelle de valeurs. La chimioprophylaxie, qu'elle s'exerce avec la quinine ou avec les synthétiques, est une arme très efficace. Les bienfaits qu'elle a procurés en sont le témoignage, et très rares sont ceux qui partagent encore l'opinion que LEGENDRE émettait il y a quelques années : « tenter la chimioprophylaxie, c'est vouloir assécher un marais avec une seringue hypodermique ». La seule objection soulevée actuellement par quelques paludologues réside dans la crainte de voir la prise régulière de médicaments conduire à une augmentation de la sensibilité, si ce médicament est interrompu. Ce fait pourrait être dû, selon eux, à une perte de l'immunité. C'est ainsi que récemment FIELD, NIVEN et HODGKIN, aux Etats Malais, après avoir donné de l'atébrine ou de la quinine pendant quinze mois, constatent que les cas de paludisme disparaissent tant que

dure la prophylaxie. Mais, après cessation du médicament, le paludisme réapparut rapidement et fut presque deux fois plus fréquent chez les groupes traités que chez les témoins. CLARK et COMP font la même remarque à Panama et estiment que des immunités naturelles peuvent être détruites par le « traitement des cas subcliniques ».

Ces critiques, sans porter atteinte à un jugement d'ensemble favorable, nous amènent simplement à cette constatation formulée par Ch. NICOLLE : « la lutte antipaludique est un combat qu'il faut sans cesse poursuivre, ne jamais interrompre, sous peine de voir en une saison le bénéfice de longues années d'efforts patients se perdre. Peut-on espérer dans ces conditions la disparition du paludisme ? Il serait absurde de répondre affirmativement ».

Si la prophylaxie médicamenteuse en général est jugée d'une manière favorable par la quasi majorité des paludologues, les opinions diffèrent lorsqu'il s'agit du choix du médicament capable d'amener les meilleurs résultats. Ici nous sommes obligé de constater que les avis les plus contradictoires s'affrontent sans entraîner une conviction définitive.

D'ailleurs, comment induire des résultats heureux obtenus par exemple avec les synthétiques en certains endroits, à la possibilité de ces mêmes résultats sous d'autres latitudes ? Chaque pays, chaque région doit adapter sa prophylaxie à son « paludisme local ». Cette chimioprophylaxie s'adresse à des races différentes dont le mode de vie et les réactions organiques sont très dissemblables. Elle se déroule sous des climats variables et dans des lieux divers : plaines, montagnes, déserts, forêts vierges. De même, comment comparer le mode

d'action d'un médicament lorsque « *Plasmodium vivax* » domine ou au contraire lorsque « *Plasmodium falciparum* » l'emporte. En outre, les mêmes parasites n'ont pas la même virulence dans des pays différents.

Cette diversité nous permet de mieux comprendre la divergence d'opinions touchant l'efficacité de la quinine et des synthétiques. Elle peut expliquer aussi la multiplicité des modes d'administration d'un même produit suivant les essais tentés, multiplicité qui augmente les difficultés éprouvées lorsqu'il s'agit de trouver un terrain de comparaison.

Elle limite singulièrement la portée de chaque expérience prise séparément dans le temps et dans l'espace.

CONCLUSIONS

I. — La chimioprophylaxie n'est pas une panacée. Il ne faut pas lui demander plus qu'elle ne peut donner. Elle permet de vivre sans trop de risques et de travailler en pays malsain, ce qui est déjà beaucoup.

Elle doit être seulement considérée comme une partie de la prophylaxie du paludisme. Il faut lui associer la lutte antilarvaire quand elle est possible et la lutte contre le moustique adulte, toujours plus ou moins réalisable.

II. — *La quinine* continue à occuper une place de premier plan dans la prophylaxie médicamenteuse du paludisme. Douée d'une efficacité certaine, elle a rendu et peut rendre encore de très grands services, et elle garde toujours ses droits, surtout en prophylaxie individuelle.

Personnellement, elle nous a apporté de meilleurs résultats que la prémaline. Elle n'a donné lieu à aucun incident notable.

Cependant, en dehors de ses inconvénients d'ordre économique, la quinine préventive risque de se trouver débordée en cas de surinfestations. D'autre part, elle nécessite une prise quotidienne de médicament et sa stricte application est parfois difficile à surveiller.

Enfin, le prix de revient de la prophylaxie quininique est très élevé.

III. — *Les synthétiques* ont fait l'objet de très nombreux essais sur le terrain. Au cours de certains d'entre eux, on a essayé de comparer leur valeur à celle de la quinine. Des observations rassemblées dans ce travail et de nos propres résultats, il ressort que pour une prophylaxie collective :

a) Les dérivés de l'acridine, type quinacrine, possèdent une action comparable à celle de la quinine. Le mode d'administration optimum consiste en une dose journalière fixe, un rythme de distribution variable suivant les circonstances : en moyenne 0 gr. 30 en un jour une fois par semaine.

b) Les dérivés de la quinoléine, type praequine, ne peuvent pas être utilisés seuls.

c) Les associations médicamenteuses, dont la prémaline représente le type le plus complet, permettent d'appliquer une méthode mixte qui connaît d'ardents défenseurs. Dans notre expérience cependant, la prémaline n'a pas donné des résultats parfaits. Le pourcentage des cas de paludisme a été plus fort dans le groupe prémaline que dans le groupe quinine. On a même enregistré quelques cas de paludisme d'invasion. Elle a donné parfois de la diarrhée et de la fatigue.

Mais par contre, son prix de revient, inférieur à celui de la quinine et son rythme de distribution, de préférence hebdomadaire, constituent des avantages indéniables. C'est un médicament précieux, surtout en prophylaxie collective. C'est le meilleur des synthétiques au point de vue prophylactique.

IV. — Les événements actuels, qui peuvent gêner considérablement notre approvisionnement en quinine, augmentent l'intérêt immédiat des préparations synthétiques dont la fabrication n'est pas sous la dépendance d'un pays étranger.

Pour l'avenir, les progrès constants de la chimie moderne se poursuivant dans une voie désormais bien tracée, apporteront sans aucun doute la confirmation de tous les espoirs qui se sont attachés aux synthétiques dans la prophylaxie du paludisme.



BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI. — La querelle de la quinine préventive. *Presse médicale*, 1932, p. 704.
- ATTIA. — Etat actuel de la chimioprophylaxie du paludisme. *Thèse Alger*, 1918.
- BARBER, KOMP et NEWMAN. — The effect of small doses of plasmoquine on the viability of gametocytes. *Public. Health report*, 1929, t. XLIV, pp. 1409-1412.
- BARROWMAN. — La chimiothérapie dans la lutte contre le paludisme. *The Malayan Med. Journ.*, 1933, vol. 8, pp. 163-168.
- BERNY et NICOLAS. — Note sur la campagne antipaludique effectuée en 1936 à La Crique-Anguille (Guyane française) avec la médication mixte quinacrine-rhodoquine. *Bull. Soc. path. ex.*, 1936, t. XXIX, pp. 870-873.
- BREUIL et MOLLARET. — Prophylaxie du paludisme. *Arch. de méd. navale*, 1937, t. CXXVII, pp. 665-710.
- CANET. — Note sur les résultats obtenus au cours de 4 années de prophylaxie collective antipaludique par les médicaments synthétiques sur les plantations des Terres Rouges (Nord-Indochine). *Bull. Soc. path. ex.*, 1939, pp. 58-78.
- CASINI. — Tre anni di profilassi e terapia della malaria a Posada (Sardagna). *Rivista di Malariologia*. Sez. I, 1939, vol. 18, pp. 1-16.
- CASTELLANI. — Malaria and War. *Lancet*, 1939, nov. II, pp. 1048-1049.
- CHARBONNIER. — Emploi des médicaments antipalustres au poste de Huong-Boum. *Ann. de méd. et pharm. colon.*, 1938, pp. 732-734.
- COLLIGNON. — Quininisatiob des réservoirs de virus paludéens en Algérie. *Bull. Soc. path. ex.*, 1936, t. XXIX, pp. 1090-1093.
- Congrès de la Médecine de colonisation*, Alger, 29-30 mars 1939. Prophylaxie et traitement du paludisme. 3^e rapport : les synthétiques.

- DECOURT. — Action comparée de la quinine et des synthétiques sur les gamètes de *Plasmodium falciparum*. *Bull. Soc. path. ex.*, 1934, xxvii, pp. 243-250.
- Etude sur la prophylaxie collective du paludisme. *Bull. Soc. path. ex.*, 1935, xxviii, pp. 176-183.
- La lutte antiplasmodiste. *Bull. Soc. path. ex.*, 1938, pp. 63-68, 1939, pp. 69-80.
- DECOURT, VILLAIN, MARINI et DUPOUX. — Prophylaxie collective du paludisme effectuée en 1934. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1936, xxv, fasc. 2, pp. 154-199.
- DUPOUX, BARTAS, ANTOINE et TAHAR GARALI. — Nouveaux résultats des expériences de prophylaxie collective antipaludique en Tunisie. *Bull. de l'Ac. de méd.*, t. cxxi, n° 15, p. 591.
- FARINAUD. — Les possibilités de l'atébriane en prophylaxie collective. *Ann. de méd. et pharm. colon.*, 1938, pp. 583-608.
- Essai de chimioprophylaxie du paludisme par le traitement des porteurs d'hémiozoaires à l'aide des médicaments synthétiques. *Bull. Soc. path. ex.*, 1938.
- La prophylaxie du paludisme dans les troupes de campagne. *Ann. de méd. et pharm. colon.*, 1938, pp. 583-608.
- Le Paludisme à Poulo Condore. *Ann. Inst. Pasteur*, 1939, mai, vol. 62, n° 5, pp. 540-570.
- FARINAUD et MOREAU. — La prophylaxie du paludisme par les médicaments synthétiques en Indochine. Expériences en zone hyperendémiques. *Bull. Soc. path. ex.*, 1937 xxx, pp. 208-301.
- FEDERATED MALAY STATES. — Annual Report of the Malaria. Advisory Board for the Year 1937. *Trop. Diseases*, 1939, pp. 128-129 (compte rendu).
- Annual Report of the Institute for Medical Research for the Year, 1937. *Trop. Diseases*, 1940, pp. 131-132 (compte rendu).
- FISCHER. — Prophylaxie du paludisme avec l'atébriane. *Arch. f. Experiment. Path. u. Pharm.*, 1936, pp. 397-406.
- GENEVRAÏ, TOUMANOFF et TRY. — Essai de prophylaxie du paludisme par la prémaline dans une localité du Tonkin et son effet sur le degré d'infection naturel du secteur majeur. *Rev. méd. franç. d'Extr.-Orient*, avril 1939.
- GUNTHER. — Malaria and its Treatment by the general Practitioner. *Trop. Diseases*, 1938, p. 102.
- HANAFIN. — La plasmoquine dans la prophylaxie de la Malaria. *Jl. of. roy. army med. corps*, juin 1933, pp. 422-423.

- HECHT. — Distribution de l'atébriane dans l'organisme. *Arch. f. Experim. Path. u Pharm.* 1936, pp. 87-105.
- HENRY. — La lutte antipaludique en Tunisie. *Thèse Paris*, 1936.
- HILL et GOODWIN. — Comparative Drug Prophylaxis Survey of Malaria *Trop. Diseases*, 1938, p. 37.
- JAMES. — La Chimio-prophylaxie de la Malaria. *Bull. of int. d'hyg. publique*, 1931, xxiii, p. 2175.
- JOYEUX et SICE. — Précis de médecine coloniale. *Paludisme*, p. 779-889.
- KINGSBURY et RUSSEL AMIES. — Plasmoquine prophylaxie. *Bull. for the Int. for Med. Research., Federated Malay States*, n° 3, 1931. p. 330.
- LANGLOIS. — Sur une épidémie de paludisme observé dans l'arrondissement maritime de Bizerte au cours de l'automne 1939. *Thèse Montpellier*, 1940.
- LARTIGUE, GRENOILLEAU, MEGNIN, LAURENS. — Prophylaxie et traitement du paludisme dans le département d'Alger. *Rev. du pal. et de méd. tropicale*, 1939, 15 juillet.
- LEGENDRE. — Quinine préventive. *Bull. Soc. pat. ex.*, 1924, xvii, pp. 244-248.
- LÉGER. — Les succédanés de la quinine dans le traitement du paludisme. *Presse médicale*, 1933, p. 2023-2024.
- MARNEFFE. — La prophylaxie du paludisme dans les troupes en campagne. *Bull. Soc. méd. chir. de l'Indochine*, juin-juillet 1937, pp. 590-611.
- Un essai de prophylaxie du paludisme par les médicaments synthétiques chez les enfants. *Ibid.*, juin-juillet 1937, n° 6.
- MARINI. — Le paludisme en Tunisie. *Rev. col. méd. et chirurgicale*, 1936, pp. 366-378.
- MARTIAL. — Le paludisme à Langson. *Ann. de méd. et pharm. colon.*, 1937.
- MEBAREK HAMIDA. — Contribution à l'étude de l'anophilisme et de la prophylaxie du paludisme en Tunisie. *Thèse Bordeaux*, 1937.
- MELNOTTE. — Prophylaxie du paludisme aux armées. *Rev. gén. de méd. et de chir. de l'Afrique du Nord*, n° 304, 1935, pp. 1814-1826.
- MESNI et SCHULEMANN. — La Plasmochine. *Revista di Malarologia*, 1937, p. 443.
- MEZINCESCO et CORNELSON. — Sur l'efficacité de l'atébriane et de la quinine dans le traitement prophylactique du paludisme. *Arch. roum. path. exper.*, 1935.

- MISSIROLI. — La Quinoplasmine dans la prophylaxie du paludisme. *S. D. N. Doc. de Malaria*, 1933, 196.
- MULHENS. — Chinin Nebenwirkungen. *Trop. Diseases Bull.*, 1938, p. 103. (Compte rendu).
- NICOLLE. — Destin des maladies infectieuses.
- PARROT, CATANEI et AMBIALET. — Essai comparatif de prophylaxie collective du paludisme par la quinine et par les médicaments synthétiques. *Bull. de l'org. d'hygiène de la S. D. N.*, n° 7, oct. 1937, pp. 735-819.
- ROBIN et TRUONG VAN HUAN. — Essai comparés de prophylaxie antipalustre en région hyperendémique par la praequine associée à la quinine ou à la quinacrine. *Bull. Soc. path. ex.*, n° 7, 1935, pp. 650-658.
- ROBIN. — Conceptions anciennes et modernes du traitement et de la prophylaxie cliniques du paludisme. *Rev. du Serv. de Santé mil.*, 1937, pp. 151-176.
- SAUTET. — Les traitements modernes du paludisme et leur importance capitale dans l'assainissement des régions palustres. *Presse médicale*, 1934, n°s 77 et 82.
- SERGEANT (Ed. et Et.). — Emploi préventif de la quinine. *Bull. Soc. path. ex.*, 1925, XVIII, pp. 29-40.
- SICARD. — Contribution à l'étude de la quinacrine. Essai sur la dose minima. *La Tunisie médicale*, 1934, pp. 121-134.
- SICAULT. — Epidémiologie et prophylaxie du paludisme au Maroc. *Rev. col. de méd. et de chir.*, nov. 1935, pp. 426-440.
- SICAULT et MESSERLIN. — Note sur les prophylaxies médicamenteuses du paludisme au Maroc. *Bull. Soc. path. ex.*, 1936, XXIX, pp. 1006-1010.
- Vues nouvelles sur les prophylaxies médicamenteuses du paludisme. *Revista di Malarologia*, vol. XVI, 1937, pp. 480-494.
- SINTON. — Quelques remarques suggérées par le 3^e rapport de la Commission du paludisme. *Bull. trimestr. de l'org. d'hyg. de la S. D. N.*, vol. IV, 404, déc. 1935.
- Société des Nations. — *Bulletins trimestriels de l'organisation d'hygiène*, surtout : vol. II, n° 2, juin 1933 ; vol. III, n° 2, avril 1937 ; vol. VI, n° 6, décembre 1937 ; vol. VII, n° 1, février 1938 ; vol. VIII, n°s 1-2 année 1939.
- VAN DEN DRANDEN. — Essai de prophylaxie quininique de la malaria à Léopoldville. *Ann. soc. belge de méd. trop.*, 1923, vol. III, pp. 37-44.

- VOGEL et RIOU. — Les maladies épidémiques et sociales dans les colonies françaises pendant l'année 1937. Paludisme. *Ann. de méd. et pharm. col.* 1939, avril, vol. 37, pp. 324-353.
- WARRINGTON YORK et MACFIE. — Chinin in prophylaxis of Malaria. *The Lancet*, nov. 1935.
- WINCHESTER. — Individual chemoprophylaxis against malaria preliminary report *South. Med. J.*, 1936, 29, 1029.
-

VU :

Montpellier, le 5 novembre 1941.

P. Le Doyen,

MASSABUAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Montpellier, le 7 novembre 1941.

Le Recteur,

SARRAILH.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE PREMIER. — Les principaux médicaments utilisés dans la prophylaxie du paludisme.....	17
A) La quinine	18
B) Les synthétiques.....	24
C) Associations médicamenteuses	34
CHAPITRE II. — Expériences de prophylaxie comparée par la quinine et la prémaline dans la région maritime de Bizerte	39
1. Le paludisme dans la région de Bizerte.....	39
2. Prophylaxie comparée par la quinine et la prémaline..	47
CHAPITRE III. — Rappel et analyse des résultats récents de prophylaxie antipaludique collective par la quinine et par les médicaments synthétiques..	56
A) Conditions d'application d'une chimio-prophylaxie collective	57
B) De la valeur de la quinine et des synthétiques d'après les résultats publiés au cours de ces dernières années.	62
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	85

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
